

Transformations énergétiques en biochimie

par J.-M. BOVÉ

Institut Français de Recherches Fruitières.
(Service de biochimie.)

Dans un numéro précédent de FRUITS (*), nous avons abordé l'étude de la photosynthèse, phénomène dont la connaissance est indispensable si l'on veut arriver à comprendre dans toute sa complexité la série de processus exécutés par la plante lors de l'élaboration des tissus de réserves du fruit. Nous avons commencé par exposer l'histoire des recherches effectuées sur cette question fondamentale.

Au moment d'aborder l'aspect actuel de ce problème, il nous a paru nécessaire de rappeler quelques notions essentielles de thermodynamique. L'exposé de ces notions fait l'objet de notre présent article.

La thermodynamique nous apparaît comme la science qui nous permet de discerner ce qui est possible de ce qui ne l'est pas. Appliquée à la biochimie, elle va nous permettre de prédire quelles sont les réactions qui peuvent avoir lieu spontanément, autrement dit elle va nous permettre de développer un « critère de spontanéité ». Ce critère, c'est l'« énergie libre ». D'après les variations d'énergie libre d'une réaction nous pourrions dire si la réaction peut avoir lieu spontanément ou s'il faut la « pousser » en fournissant de l'énergie. De plus, la variation d'énergie libre nous indiquera qu'elle est la quantité d'énergie libérée par une réaction spontanée, ou nécessaire pour « pousser » une réaction non spontanée.

Au début de cet article, nous verrons comment le concept d'énergie libre se déduit des principes de la thermodynamique. Ensuite, lorsque nous serons en possession de notre critère de spontanéité, nous verrons comment l'énergie libérée au cours d'une réaction spontanée peut être utilisée pour « pousser » une réaction non spontanée. Ces transformations énergétiques se font par l'intermédiaire de composés à haute énergie. Nous étudierons, en dernier lieu, comment sont formés ces composés à haute énergie.

I. ÉNERGIE INTERNE

Considérons un système qui passe d'un état initial A à un état final B. La transformation de l'état initial A à l'état final B peut être effectuée de plusieurs façons. Soient respectivement Q_1 et W_1 la chaleur absorbée et le travail effectué par le système pour passer de A à B d'une première façon. Pour passer de A à B d'une deuxième façon, la quantité de chaleur absorbée par le système ne sera pas Q_1 et le travail effectué par le système ne sera plus W_1 . Ils seront maintenant Q_2 et W_2 . La chaleur absorbée et le travail effectué ne sont donc pas des quantités caractéristiques du système quand il passe de A à B, puisqu'ils dépendent de la façon dont la transformation est effectuée. On conçoit qu'il serait très utile d'avoir une grandeur qui serait caractéristique du système quand il passe de A à B, quels que soient les moyens utilisés. Le premier principe de la thermodynamique affirme qu'il existe une telle grandeur : c'est la différence $Q_1 - W_1$; elle est constante quel que soit le moyen utilisé pour faire passer le système de l'état initial A à l'état final B. On a donc

$$(1) \quad Q_1 - W_1 = Q_2 - W_2 = \Delta E$$

ΔE est caractéristique du système quand il passe de A à B. ΔE est la variation d'énergie interne du système quand il passe de A à B. On arrive ainsi à définir une grandeur, l'énergie interne, représentée par E. Quand le système est à l'état initial A, son énergie interne est E_A ; quand il est à l'état final B, son énergie interne est E_B . La variation d'énergie interne entre l'état A et l'état B est :

$$(2) \quad \Delta E = E_B - E_A$$

D'après (1) et (2), on a :

$$\Delta E = E_B - E_A = Q_1 - W_1 = Q_2 - W_2 = Q - W$$

$$(3) \quad \Delta E = Q - W$$

Q et W étant la chaleur absorbée et le travail effectué par le système pour passer de A à B d'une certaine façon.

Il existe deux cas particuliers de l'égalité (3) :

a) le travail W effectué par le système est nul : $W = 0$. Dans ce cas

$$\Delta E = E_B - E_A = Q$$

le système absorbe de la chaleur sans effectuer de travail ($W = 0$) ; son énergie interne va augmenter. Par exemple on peut augmenter l'énergie interne d'une montre... en la chauffant ;

b) la chaleur absorbée par le système est nulle : $Q = 0$.

$$E_B - E_A = -W$$

Par convention, W est un nombre positif quand le système effectue du travail. Quand le système absorbe du travail, autrement dit quand du travail est dépensé en faveur du système, W est un nombre négatif ; dans ce cas $-W$ est un nombre positif et il en est de même de $E_B - E_A$, et on a

$$E_B - E_A > 0 \quad \text{ou} \quad E_B > E_A$$

L'énergie interne a augmenté quand le système est passé de l'état A à l'état B. Ainsi, quand on remonte le ressort d'une montre, on augmente l'énergie interne de cette montre.

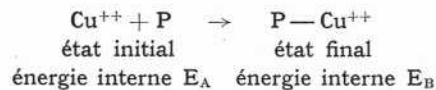
Pour augmenter l'énergie interne d'une montre on peut donc soit la chauffer, soit remonter son ressort. Du point de vue du premier principe de la thermodynamique, ce sont là deux opérations équivalentes, mais non en ce qui concerne le bon fonctionnement de la montre. Le premier principe ne fait pas de distinction entre les diverses formes d'énergie, chaleur et travail, par exemple. « Le premier principe ne s'oppose pas... à ce que le système *produise* du travail en empruntant de la chaleur à l'eau de mer... On pourrait par exemple concevoir un navire qui marcherait tout seul, en laissant derrière lui un sillage de glace. » (Fabry, 1950).

Ainsi, d'après le premier principe de la thermodynamique, la notion d'énergie interne ne nous permet pas de prédire quelles sont les transformations d'un système qui sont possibles. Appliqué, aux réactions chimiques, cela revient à dire que la notion de variation d'énergie interne ne nous permet pas de prédire dans quel sens une réaction chimique va se produire. Or, c'est justement là ce qui nous intéresse le plus : discerner si une transformation chimique est possible ou non sous certaines conditions bien déterminées.

On pourrait être tenté de dire qu'une transformation est possible quand l'énergie interne du système est plus petite dans l'état final que dans l'état initial, autrement dit si l'énergie interne du système a diminué ; dans ce cas la variation d'énergie interne est négative :

$$\begin{aligned} E_B &< E_A \\ E_B - E_A &< 0 \\ \Delta E &< 0 \end{aligned}$$

Or il existe des processus qui peuvent se produire spontanément et où l'énergie interne est plus grande dans l'état final que dans l'état initial. Par exemple, lorsqu'on met en contact un ion cuivrique Cu^{++} et une molécule de protéine P, la sérumalbumine, p. ex., il y a formation spontanée d'un complexe (KLOTZ, 1957) :



Pour cette réaction

$$E_B - E_A = + 3 \text{ K cal. (1 K cal = 1 000 cal.)}$$

$$\Delta E = 3; \Delta E > 0.$$

ΔE qui, pour certaines réactions spontanées, est négative et qui pour d'autres est positive ou même égale à zéro, n'est pas un critère permettant de prédire le sens d'une transformation, d'une réaction. Le deuxième principe de la thermodynamique permet de définir un tel critère :

II. ENTROPIE

D'une façon générale on peut écrire :

$$(4) \text{ Énergie} = \text{Facteur d'intensité} \times \text{Facteur de capacité.}$$

Par exemple, en soulevant un objet de poids P d'une hauteur h, le travail effectué est $h \times P$. h est le facteur d'intensité et P est le facteur de capacité.

Essayons d'écrire l'égalité (4) pour l'énergie calorifique : Q = facteur d'intensité \times facteur de capacité.

Que pourrions-nous choisir comme facteur d'intensité et comme facteur de capacité ? On conçoit assez aisément que la température T soit un facteur d'intensité. Plus la température est élevée, plus l'énergie calorifique peut être grande. Avec T comme facteur d'intensité, quel sera alors le facteur de capacité ? La quantité $\frac{Q}{T}$ est un facteur de capacité. En effet :

$$\begin{array}{ccccc} Q & = & T & \times & \frac{Q}{T} \\ \text{Énergie} & & \text{facteur d'intensité} & & \text{facteur de capacité.} \end{array}$$

Q est exprimé en calories, et T, température absolue, en degrés Kelvin.

Nous venons ainsi d'introduire une nouvelle fonction,

$\frac{Q}{T}$, extrêmement intéressante, car elle va permettre d'établir un critère de spontanéité. Considérons en effet deux états d'un système, l'état A et l'état B. Est-ce que le passage du système de A en B peut être spontané ?

Pour le savoir, nous devons procéder en trois étapes :

1) Ce qui nous intéresse, c'est la transformation réelle du système quand il passe de A en B. Cependant on peut imaginer d'autres moyens d'effectuer le passage de A en B. En particulier, nous pouvons imaginer un moyen qui nous permette de passer de A en B d'une façon *réversible*.

2) Ayant imaginé une transformation réversible allant de l'état A à l'état B, calculons la variation de la fonction $\frac{Q}{T}$ pour le système au cours de cette transformation réversible.

$$\text{Soit } \Delta \frac{Q}{T} \text{ cette variation.}$$

3) La transformation réelle du système de A à B produit, dans le milieu environnant, des changements. Calculons également la variation de $\frac{Q}{T}$ pour le milieu environnant où ces changements se produisent.

Soit $\Delta \frac{Q'}{T}$ cette variation.

Nous sommes maintenant en mesure de dire si la transformation réelle de notre système de l'état A à l'état B peut être spontanée. En effet, les résultats de très nombreuses expériences montrent que si

$$\Delta \frac{Q}{T} + \Delta \frac{Q'}{T} > 0$$

la transformation peut être spontanée.

Si cette somme est égale à zéro, le système est en équilibre.

La somme $\Delta \frac{Q}{T} + \Delta \frac{Q'}{T}$ peut être écrite d'une façon plus simple sous la forme

$$\Sigma \Delta \frac{Q}{T}$$

La fonction $\frac{Q}{T}$ porte un nom spécial : c'est l'entropie, représentée par S. On peut écrire

$$\Sigma \Delta \frac{Q}{T} = \Sigma \Delta S$$

En résumé :

— si $\Sigma \Delta S > 0$, la transformation envisagée du système peut être spontanée :

— si $\Sigma \Delta S = 0$, le système est en équilibre.

Voilà ce qu'affirme le deuxième principe de la thermodynamique.

Cette affirmation est posée « en principe » et ne se démontre pas. Sa validité est basée sur les résultats positifs de très nombreuses expériences.

III. ÉNERGIE LIBRE

Nous venons de voir que le calcul de la variation d'entropie permet de prédire l'évolution d'un système, le sens dans lequel une réaction chimique peut se produire. Mais l'entropie n'est pas une fonction commode à utiliser. Il faut d'abord imaginer une transformation *réversible* faisant passer le système du même état initial au même état final que dans la transformation réelle envisagée et, en ce qui concerne les transformations chimiques, il est souvent difficile d'imaginer une transformation réversible correspondante. Ensuite il faut calculer non seulement

$\Delta \frac{Q}{T}$ mais aussi $\Delta \frac{Q'}{T}$ correspondant au milieu environnant. Cela est gênant ; il serait plus commode de n'avoir à s'occuper que des transformations du système sans avoir à tenir compte du milieu environnant dont, de toute façon, nous pouvons assez bien contrôler les facteurs (utilisation de thermostat, etc...). Enfin, en ce qui concerne le système spécial constitué par des corps biochimiques en présence et dont la transformation est la réaction biochimique, ce système est caractérisé par certaines conditions particulières : on peut admettre que les réactions biochimiques s'effectuent à pression constante (pression atmosphérique) et à température constante.

Il serait donc intéressant d'avoir un critère de spontanéité plus commode que l'entropie et applicable sous les conditions spéciales des réactions biochimiques. Un tel critère a été défini en combinant les notions d'énergie interne et d'entropie. C'est l'énergie libre. Les expressions énergie utilisable, et potentiel chimique, sont synonymes d'énergie libre.

La variation d'énergie libre pour une transformation

opérée à température et à pression constantes est définie par la relation

$$(5) \quad \Delta F = \Delta E - T \Delta S + P \Delta V$$

ΔF : variation d'énergie libre,

ΔE : variation d'énergie interne,

ΔS : variation d'entropie,

T : température absolue,

P : pression,

ΔV : variation de volume produite par la transformation.

ΔV est très petite pour la majorité des réactions en solution, et la relation (5) devient, en négligeant le terme $P \Delta V$.

$$(6) \quad \Delta F = \Delta E - T \Delta S$$

L'intérêt de la notion d'énergie libre vient de la règle capitale suivante :

— Si ΔF est négative, c'est-à-dire si

$$(7) \quad \Delta F = -n \quad (n = \text{nombre positif})$$

la réaction envisagée est possible ; elle peut être spontanée.

(8) — Si ΔF est positive, c'est-à-dire si

$$\Delta F = +n \quad (n = \text{nombre positif}).$$

la réaction n'est pas possible ; elle ne peut pas se produire spontanément. Par contre, la réaction inverse peut se produire et sa ΔF est $-n$.

(9) — Si $\Delta F = 0$, les corps participant à la réaction sont à leur concentration d'équilibre.

IV. ÉNERGIE LIBRE ET CONCENTRATION

S'il fallait calculer la variation d'énergie libre suivant la relation (6), le calcul serait encore plus compliqué que celui de la variation d'entropie. Heureusement, il existe une autre relation permettant de calculer ΔF .

On démontre que l'énergie libre ou le potentiel chimique, F^C , d'un composé chimique C, en solution, est fonction de la concentration C ⁽¹⁾ de ce composé

$$(10) \quad F^C = RTL(C) + \text{constante}$$

R = constante des gaz parfaits

T = température absolue

L(C) = logarithme népérien de la concentration (C) du corps C.

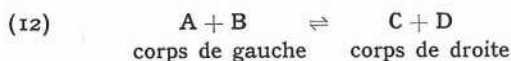
La constante de (10) est définie de la façon suivante : c'est l'énergie libre, F_o^C , pour la concentration (C) = 1 Mole (concentration molaire).

$$F_o^C = RTL(1) + \text{constante}$$

Comme L(1) = 0, $F_o^C = \text{constante}$. D'où

$$(11) \quad F^C = F_o^C + RTL(C)$$

Utilisons maintenant la relation (11) pour calculer la variation d'énergie libre pour la réaction réversible (12)



Soient respectivement, (A), (B), (C) et (D) les concentrations des corps A, B, C et D en présence. Nous avons

$\Delta F = \text{Énergie libre des corps de droite} - \text{Énergie libre des corps de gauche}$:

$$\Delta F = F^C + F^D - F^A - F^B, \text{ et d'après (11)}$$

$$\Delta F = F_o^C + F_o^D - F_o^A - F_o^B + RTL \frac{(C)(D)}{(A)(B)}$$

Posons $\Delta F_o = F_o^C + F_o^D - F_o^A - F_o^B$, il vient

$$(13) \quad \Delta F = \Delta F_o + RTL \frac{(C)(D)}{(A)(B)}$$

L'égalité (13) constitue l'expression de la variation d'énergie libre de la réaction (12).

D'après (13) on voit que ΔF_o est la variation d'énergie libre dans le cas particulier où les corps A, B, C et D en présence sont tous à la concentration 1 M dans un solvant pur (condition standard) :

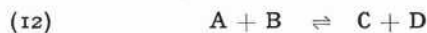
$$(14) \quad (A) = (B) = (C) = (D) = 1, \text{ solvant pur,}$$

ΔF_o est la variation d'énergie libre standard. La rela-

tion (13) montre que si on connaît la variation d'énergie libre ΔF_o , correspondant à la condition standard, c'est-à-dire au cas particulier où les concentrations de A, B, C et D sont 1 M, il est facile de calculer ΔF pour des concentrations autres des corps en présence, par exemple les concentrations physiologiques de ces corps dans les réactions biochimiques.

C'est cette variation d'énergie libre standard ΔF_o qui est généralement indiquée dans les livres et les tables de référence. C'est elle qui sert à comparer les variations d'énergie libre des diverses réactions biochimiques. Il faut bien voir que cette variation d'énergie libre standard telle que nous l'avons introduite n'est que le résultat d'une définition. Nous avons convenu d'appeler variation d'énergie libre standard la variation d'énergie libre sous la condition standard (corps à la concentration de 1 M, solvant pur). Cette définition permet de déterminer expérimentalement ΔF_o d'une façon assez simple de la façon suivante :

Considérons à nouveau la réaction réversible (12)



A l'équilibre, les concentrations de A, B, C et D auront des valeurs bien déterminés.

Soient

$$(A)_{eq} \quad (B)_{eq} \quad (C)_{eq} \quad \text{et} \quad (D)_{eq}$$

ces concentrations d'équilibre.

On sait que la constante d'équilibre de la réaction (12) est

$$K = \frac{(C)_{eq}(D)_{eq}}{(A)_{eq}(B)_{eq}}$$

Ceci posé, calculons la variation d'énergie libre, ΔF , pour la réaction (12), à l'état d'équilibre. D'après (9), nous savons que cette variation d'énergie libre est nulle, car l'équilibre est réalisé :

$$\Delta F = 0$$

De plus

$$\begin{array}{cc} (A) = (A)_{eq} & (C) = (C)_{eq} \\ (B) = (B)_{eq} & (D) = (D)_{eq} \end{array}$$

Nous avons donc, d'après (13)

$$0 = \Delta F_o + RTL \frac{(C)_{eq}(D)_{eq}}{(A)_{eq}(B)_{eq}}$$

Comme $\frac{(C)_{eq}(D)_{eq}}{(A)_{eq}(B)_{eq}} = K$, il vient :

$$0 = \Delta F_o + RTL K$$

et (15)

$$\Delta F_o = -RTL K$$

Pour donner un exemple, calculons ΔF_o pour la réaction suivante

⁽¹⁾ Nous admettons ici que les concentrations sont égales aux activités.

$$\begin{aligned} \Delta F_0^{(19)} &= \Delta F_0^{(17)} + \Delta F_0^{(18)} \\ \Delta F_0^{(19)} &= + 700 - 3 720 \\ \Delta F_0^{(19)} &= - 3 020 \text{ cal.} \end{aligned}$$

La réaction (19), dont ΔF_0 est négative, peut donc se produire dans les conditions standard. Que se passe-t-il exactement ? « Dans les conditions standard », c'est-à-dire quand 1 mole de malate et 1 mole de fumarate sont en présence, la réaction (17) ne peut avoir lieu, même en présence de fumarase : le malate n'est pas transformé en fumarate. Cependant si on ajoute au mélange : malate 1 M, fumarate 1 M, et fumarase, des ions NH_4^+ à la concentration 1 M et de l'aspartase, la réaction (18) dont ΔF_0 est largement négative, va prendre place, le fumarate va être transformé en aspartate. Il arrivera donc un moment où l'inégalité suivante se trouvera vérifiée :

$$\frac{\text{concentration fumarate}}{\text{concentration malate}} < \frac{1}{K}$$

$\frac{1}{K}$ étant la constante d'équilibre de la réaction (17) à 310°. Dès ce moment, la réaction (17) aura lieu car, comme nous avons vu plus haut, ΔF sera négative. A quel moment les réactions vont-elles s'arrêter ? Quand l'équilibre de la réaction mixte (19) aura été atteint. Il est facile de calculer la constante d'équilibre de la réaction mixte, connaissant ΔF_0 .

Nous avons vu que

$$\Delta F_0^{(19)} = + 700 - 3 720 = - 3 020 \text{ cal.}$$

Par ailleurs

$$\Delta F_0 = - \text{RTLK}$$

D'où

$$- 3 020 = - 1,987 \times 310 \times \text{LK}$$

et

$$K = 132$$

Les réactions (17) et (18) vont donc s'arrêter quand

$$\frac{\text{concentration aspartate}}{\text{concentration malate}} = 132$$

A ce moment, une très grande partie du malate aura été transformée en aspartate.

L'exemple des réactions (17), (18) et (19) nous permet de faire deux constatations :

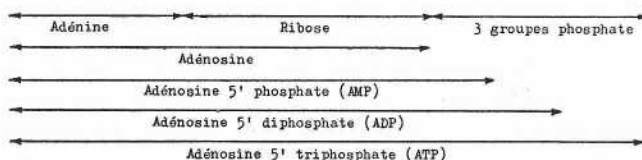
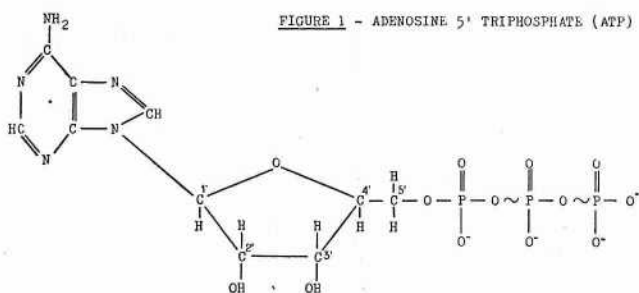
1) les réactions (17) et (18) ont un composé commun : le fumarate.

2) $\Delta F_0^{(19)}$ est négative car $\Delta F_0^{(18)}$ est un nombre négatif dont la valeur absolue est grande par rapport à $\Delta F_0^{(17)}$.

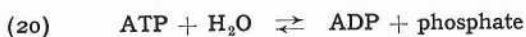
Nous entrevoyons là l'un des principaux mécanismes mis en œuvre pour effectuer les réactions biochimiques endergoniques nécessaires à la vie. Par l'intermédiaire d'un composé commun, les réactions endergoniques sont « couplées » à une réaction fortement exergonique. Un tel intermédiaire d'une très grande importance a été découvert et isolé en 1929 (LOHMAN, 1929). C'est l'adenosine triphosphate (abréviation : ATP).

VI. L'ADENOSINE TRIPHOSPHATE : ATP

La fig. 1 montre la formule de l'ATP.



Il existe deux réactions exergoniques associées à l'ATP.



$$\Delta F_0 = - 8 000 \text{ cal. (à pH 7,5 et } 30^\circ \text{ C).}$$



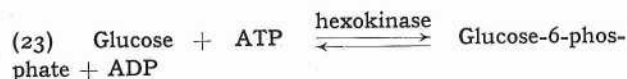
$$\Delta F_0 = - 8 000 \text{ cal. (à pH 7,5 et } 30^\circ \text{ C).}$$

Considérons la réaction dite de phosphorylation :



$$\Delta F_0 = + 3 000 \text{ cal. (à pH 8,5 et } 37^\circ \text{ C).}$$

C'est une réaction endergonique. Dans les conditions standard, cette réaction ne peut pas se faire. Mais en la couplant avec l'hydrolyse de l'ATP, suivant (20), elle a lieu en présence d'hexokinase.



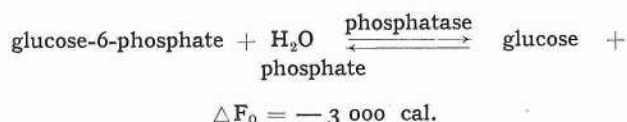
$$\Delta F_0 = 3 000 - 8 000 = - 5 000 \text{ cal.}$$

La réaction (23), catalysée par l'hexokinase, est fortement exergonique et son équilibre est loin vers la droite.

Dans ce qui précède, nous avons considéré la réaction (23) comme la somme des réactions (20) et (22). Nous avons le droit de faire cette opération pour le raisonnement

thermodynamique, mais il ne faut pas penser que dans cette réaction de phosphorylation *in vivo*, il se fait d'abord une hydrolyse de l'ATP puis une phosphorylation du glucose.

Dans la réaction (23) on peut dire que le groupe phosphate terminal de l'ATP a été transféré au glucose. Le glucose-6-phosphate ainsi formé est plus riche en énergie libre que le glucose. En effet, l'hydrolyse du glucose 6-phosphate est une réaction exergonique :



En comparaison de l'énergie libérée dans l'hydrolyse de l'ATP ($\Delta F_0 = -8\,000 \text{ cal.}$), celle obtenue dans l'hydrolyse du glucose-6-phosphate est faible ($\Delta F_0 = -3\,000 \text{ cal.}$). C'est pourquoi on a coutume de dire que la liaison phosphate dans le glucose-6-phosphate est une liaison phosphate à faible énergie, alors que la liaison phosphate terminale de l'ATP est à haute énergie. On peut également dire que le potentiel de transfert du groupement phosphate est faible dans le glucose-6-phosphate et élevé dans l'ATP : l'ATP transfère plus facilement son phosphate terminal à d'autres accepteurs que ne le fait le glucose-6-phosphate.

L'ATP contient deux liaisons phosphates à haute énergie. L'une, celle dont nous venons de parler, se trouve entre le 2^e et le 3^e groupement phosphate ; l'autre est située entre le 1^{er} et le 2^e groupement phosphate. Les liaisons phosphates à haute énergie sont représentées d'habitude par le signe ~ (voir figure 1).

VII. LA FORMATION DES LIAISONS PHOSPHATES A HAUTE ÉNERGIE DE L'ATP

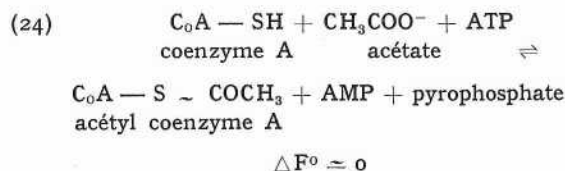
Alors que, dans ce qui précède, nous avons considéré le couplage de réactions endergoniques aux réactions exergoniques de l'ATP, nous allons voir maintenant comment, dans la cellule, certaines réactions exergoniques sont couplées à la formation d'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique.

Les êtres hétérotrophes obtiennent leur énergie à partir des aliments qu'ils absorbent : glucides, lipides, protéines... Dans la cellule, ces aliments sont « dégradés » au cours d'une série de réactions en majorité exergoniques. La formation d'ATP est couplée à ces réactions exergoniques.

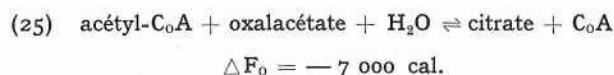
Les grandes lignes de ce métabolisme sont schématisées dans la figure 2.

Au cours d'une première étape, les glucides sont hydrolysés ou phosphorylés en hexoses ou hexoses phosphates respectivement ; les protéines sont hydrolysées en acides aminés, et les lipides en glycérol et acides gras. A partir de substances de poids moléculaire élevé, et souvent insolubles dans l'eau, on obtient des produits de poids

L'énergie de la liaison phosphate entre le 1^{er} et le 2^e groupement phosphate de l'ATP est mis en œuvre dans la réaction suivante, catalysée par l'acetokinase :



Dans la réaction (24), l'énergie de l'ATP intervient pour réaliser la synthèse de l'acétyl coenzyme A ; ce corps contient une liaison à haute énergie entre le groupement acétyl et le groupement sulfhydryl — SH du coenzyme A. Autrement dit, l'acétyl coenzyme A a un potentiel très élevé pour transférer le groupement acétyl à d'autres accepteurs, tels que, par exemple, l'oxalacétate



En considérant la somme des réactions (24) et (25) on peut dire que l'ATP a servi à rendre possible la synthèse de citrate à partir d'acétate et d'oxalacétate.

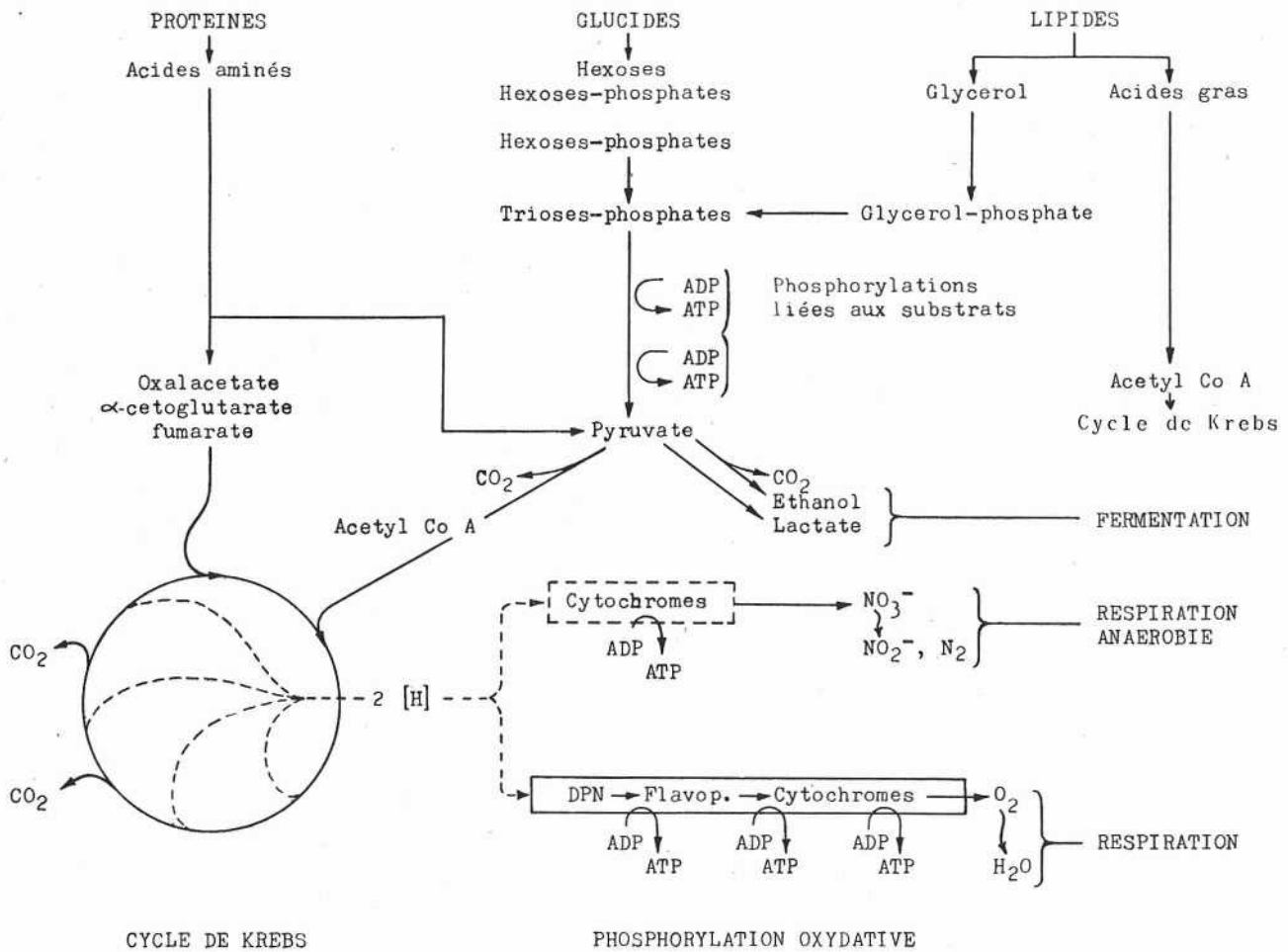
Nous pourrions multiplier les exemples de réactions où intervient l'ATP. On est donc en droit d'appeler l'ATP le véritable « carburant » de la cellule, rendant possible de très nombreuses synthèses.

Sachant donc que l'ATP est la « monnaie d'échange » de la cellule, il nous faut voir maintenant comment, dans l'ATP, les liaisons phosphates à haute énergie sont synthétisées.

moléculaire beaucoup plus petit et solubles dans l'eau pour la plupart. C'est en somme une étape préparatoire.

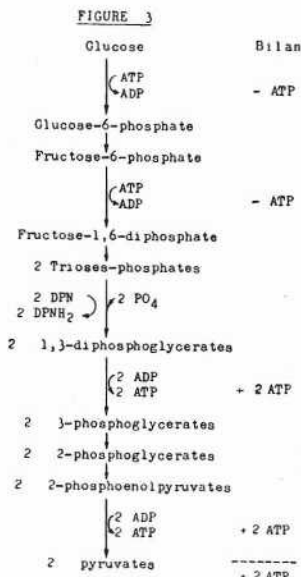
Les nombreux produits obtenus au cours de la première étape sont décomposés au cours d'une deuxième étape en quelques composés seulement. A partir de certains acides aminés on obtient des acides organiques ; à partir du glycérol et des acides gras on aboutit au glycérol-phosphate et à l'acétyl CoA. Acides organiques, glycérol-phosphate et acétyl CoA vont ensuite participer aux réactions de décomposition des hexoses. Au cours de cette décomposition on peut distinguer deux séquences : la première correspond à la dégradation anaérobie des hexoses : c'est la glycolyse. Pendant la glycolyse, il va se former du pyruvate. Ce pyruvate peut être décomposé en l'absence d'oxygène : c'est la fermentation alcoolique (bactéries, levures, plantes), lactique (animaux, bactéries)... L'éthanol, l'acide lactique... constituent les produits finaux de la glycolyse. Le pyruvate peut aussi être dégradé avec participation de l'oxygène. C'est là la deuxième des séquences que nous

FIGURE 2



CYCLE DE KREBS

PHOSPHORYLATION OXYDATIVE



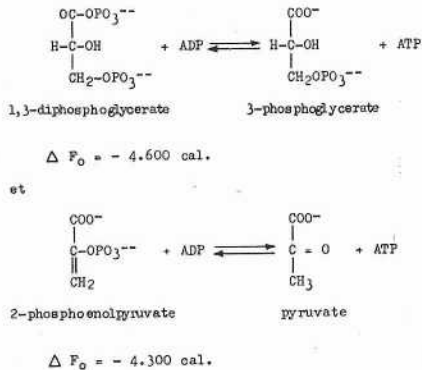
avons distinguées plus haut. Au cours de cette séquence, le pyruvate est oxydé en gaz carbonique et eau (fig. 2).

C'est au cours de la glycolyse et surtout pendant la décomposition aérobie du pyruvate qu'une grande quantité d'ATP est formée.

a) Glycolyse et fermentation.

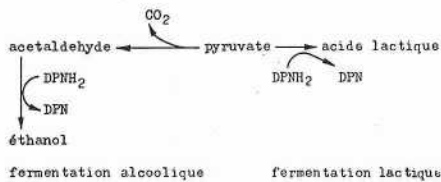
La figure (3) représente les réactions successives qui mènent du glucose au pyruvate. Il se forme 4 molécules d'ATP par molécule de glucose mais il en faut également deux : l'une pour phosphoryler le glucose en glucose-6-phosphate, et l'autre pour phosphoryler le fructose-6-phosphate en fructose 1,6-diphosphate. D'où nette formation de 2 molécules d'ATP seulement.

L'ATP est formé par transfert d'un groupement phosphate du 1,3 diphosphoglycérate, ou du 2 phosphoenol pyruvate, sur l'ADP :



Nous appellerons « phosphorylation liée au substrat » ce genre de phosphorylation.

La décomposition anaérobie du pyruvate en éthanol et gaz carbonique (fermentation alcoolique) ou en acide lactique (fermentation lactique) peut être schématisée comme suit :



Le diphosphopyridine nucléotide réduit, DPNH₂ (voir plus loin), qui participe à ces réactions est généré pendant la réaction suivante (fig. 3) :



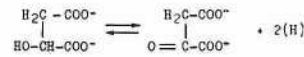
b) Le cycle de Krebs.

La décomposition aérobie du pyruvate en gaz carbonique et eau s'effectue par toute une série de réactions dont l'ensemble constitue le cycle de Krebs, d'après le nom de celui qui en a fait l'hypothèse en 1937 (Krebs, 1937).

La figure « 4 » schématise le cycle de Krebs, encore appelé cycle tricarboxylique, à cause des acides tricarboxyliques qui y participent.

Le cycle de Krebs est un « cycle », car l'oxalacétate qui, par condensation avec l'acétyl CoA donne le citrate, est finalement régénéré. Entre le passage du citrate à l'oxalacétate, 2 atomes de carbone ont été perdus sous forme de 2 CO₂.

Le cycle de Krebs constitue essentiellement une succession de réactions d'oxydo-réduction, ou plus exactement de transfert d'hydrogène puisque, comme on sait, une oxydation peut être une perte d'atomes d'hydrogène et une réduction un gain d'atomes d'hydrogène. Par exemple, le malate perd deux atomes d'hydrogène pour donner l'oxalacétate :



Cette réaction de « déshydrogénation » est catalysée par une enzyme appelée déshydrogénase, plus précisément « malate déshydrogénase ». Pour que cette enzyme puisse fonctionner, il lui faut un « cofacteur » ou « co-enzyme ». Ce cofacteur est le diphosphopyridine nucléotide (DPN) et constitue un transporteur d'hydrogène. La figure « 5 » représente le noyau pyridine, actif dans ce transport d'hydrogène.

Dans la réduction du DPN, le cycle pyridine acquiert deux électrons et un noyau d'hydrogène ; le deuxième noyau d'hydrogène passe dans le milieu en tant que proton H⁺. On peut donc dire aussi que DPN est un transporteur d'électrons.

L'acide pyruvique et l'acide α-cetoglutarique sont également oxydés par des déshydrogénases fonctionnant avec le DPN. Par contre, l'acide isocitrique est oxydé par une déshydrogénase dont le cofacteur est le triphosphopyridine nucléotide (TPN), qui possède un groupement phosphate de plus que DPN.

Enfin, l'acide succinique est déshydrogéné, non pas par une déshydrogénase fonctionnant avec DPN ou TPN, mais directement par une flavoprotéine dont le coenzyme est une flavine. Il existe plusieurs flavines :

la flavine mononucleotide (FMN) et la flavine adenine dinucleotide (FAD), par exemple. Dans ces flavines, le groupe actif dans le transport d'hydrogène est le noyau

FIGURE 4 - CYCLE DE KREBS

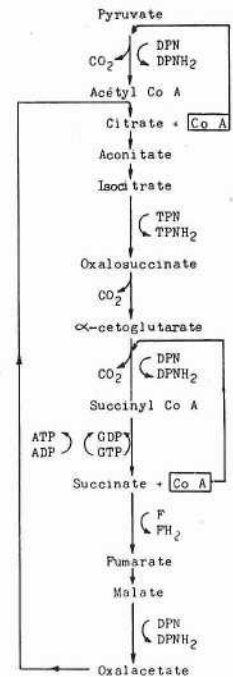
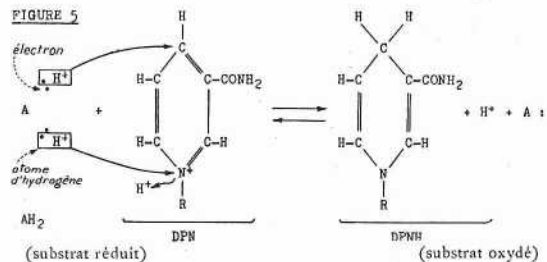


FIGURE 5

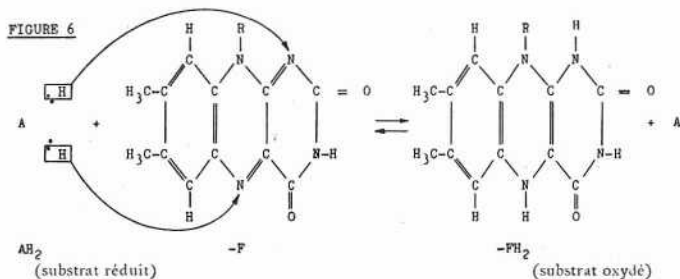


iso-alloxazine (fig. 6). La succinate déshydrogénase est une flavoprotéine fonctionnant avec un dérivé du FAD, représenté par « F » dans la fig. 4.

Il peut sembler que l'étude, bien schématisée, du cycle de Krebs, nous ait éloignée de notre préoccupation principale, la formation d'ATP. Il n'en est rien.

En effet, il existe deux modes de formation d'ATP, associés au fonctionnement du cycle de Krebs.

1) Un premier genre de phosphorylation a lieu entre le succinyl-CoA et le succinate (fig. 4), Cette phosphorylation est analogue à celle que nous avons décrite plus haut : c'est une phosphorylation liée au substrat. Deux intermédiaires y participent : le guanosine diphosphate GDP et le guanosine triphosphate GTP. Ce sont deux corps analogues à l'ADP et l'ATP, mais dans lesquels la guanine remplace l'adénine.



a) Succinyl CoA + GDP + Phosphate \rightleftharpoons Succinate + GTP + CoA.

b) GTP + ADP \rightleftharpoons GDP + ATP.

a) + b) Succinyl CoA + ADP + phosphate \rightleftharpoons Succinate + ATP + CoA.

2) L'examen de la figure « 4 » montre qu'au cours du cycle de Krebs il se forme 3 molécules de DPNH₂, 1 molécule de TPNH₂ et 1 molécule de FH₂, par molécule de pyruvate oxydée.

Le deuxième genre de phosphorylation, de beaucoup le plus important, est lié à la réoxydation de DPNH₂, TPNH₂ ou FH₂ par l'oxygène de l'air. C'est la phosphorylation oxydative.

c) La Phosphorylation oxydative.

Considérons la réaction



2 électrons de DPNH₂ sont transférés à 1 atome d'oxygène. La variation d'énergie libre standard pour cette réaction peut être estimée à - 50 000 cal. C'est donc une réaction fortement exergonique. L'énergie libérée pourrait servir à former un maximum de 6 liaisons phosphate à haute énergie (6 × 8 000 = 48 000 cal).

La cellule possède un mécanisme remarquable pour capter cette énergie sous forme d'ATP. L'oxydation de DPNH₂, par l'oxygène de l'air, ou plus exactement le transfert des électrons de ce pyridine nucléotide vers l'oxygène, ne se fait pas en une seule étape mais au contraire par toute une série de réactions successives. Avant d'arriver à l'oxygène, les électrons passent par plusieurs transporteurs d'électrons. On parle d'une « chaîne de transport d'électrons ». Les maillons, dans cette chaîne, sont successivement :

Pyridine nucléotide,

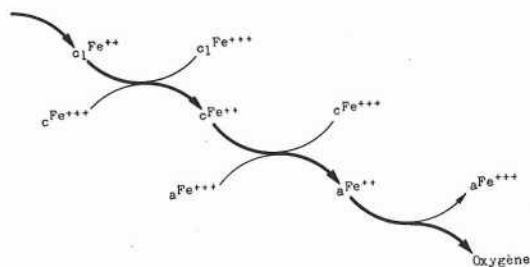
Flavine,

Coenzyme Q,

Cytochromes (cytochrome C₁, cytochrome C, cytochrome a...).

Oxygène.

Les Cytochromes interviennent dans le transport des électrons par leur fer, qui passe successivement de l'état ferrique à l'état ferreux. Dans le schéma ci-dessous, les traits renforcés indiquent le trajet des électrons.



Tous ces transporteurs d'électrons sont groupés et maintenus structurellement ensemble dans des particules cellulaires hautement organisées : les mitochondries. La figure « 7 » représente schématiquement la chaîne de transport des électrons dans une mitochondrie.

Grâce à cette chaîne de transport, la mitochondrie est un véritable conducteur d'électrons. On peut donc parler d'une différence de potentiel entre les différents éléments de cette chaîne. La différence de potentiel totale est de 1,1 volt (pH 7 ; 30° C). En passant d'un transporteur à

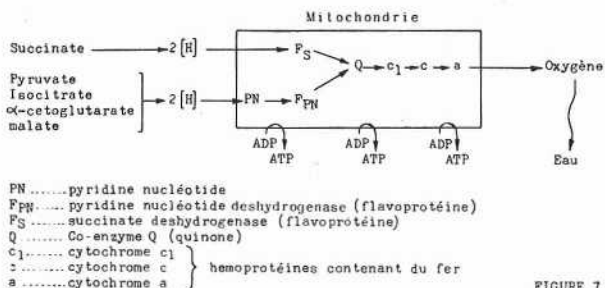


FIGURE 7

l'autre, les électrons subissent une chute de potentiel. A ces chutes de potentiel, on peut faire correspondre des variations d'énergie libre, d'après la formule :

$$\Delta F_0 = n F \Delta E_0$$

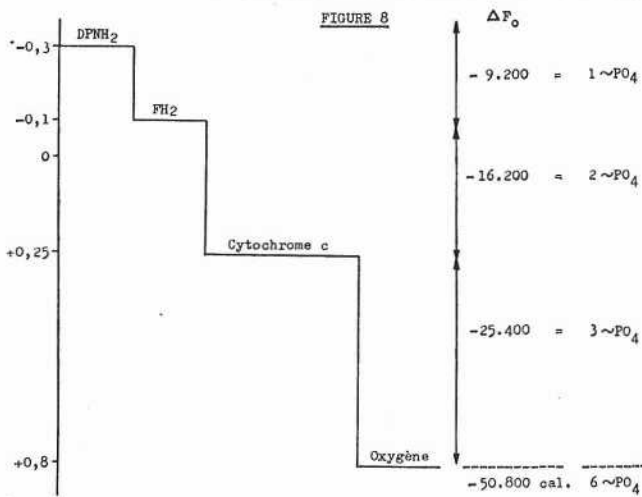
ΔF_0 : variation d'énergie libre standard,

n : nombre d'électrons mis en jeu ; ici $n = 2$, car dans l'oxydation d'une molécule de DPNH₂, 2 électrons sont transférés à un atome d'oxygène.

F : Faraday, égal à 23 063 cal. par volt-équivalent.

ΔE_0 : variation de potentiel standard ou chute de potentiel standard.

La figure « 8 » représente schématiquement les chutes de potentiel standard et les variations d'énergie libre standard correspondant (pH 7, 30° C) pour 2 électrons.

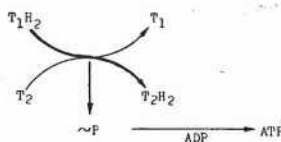


La chute de potentiel de 1,1 volt correspond à une variation d'énergie libre standard de — 50 800 cal. Un maximum de six liaisons phosphates à haute énergie pourrait être ainsi formé. Les expériences au moyen de mitochondries isolées montrent qu'on n'en obtient que 3 par molécule de DPNH₂ oxydé par l'oxygène de l'air. Comme la déshydrogénation des acides pyruvique, α-cetoglutarique, malique ou isocitrique donne 1 molécule de pyridine nucléotide réduit par molécules d'acide, on peut dire que la déshydrogénation de chacun de ces acides permet la formation de 3 molécules d'ATP par phosphorylation oxydative, au niveau des mitochondries. La déshydrogénation de l'acide succinique, dans laquelle ni DPN ni TPN n'interviennent, ne donne que 2 ATP par molécule d'acide.

La phosphorylation a lieu à trois endroits différents de la chaîne de transport. La première phosphorylation est couplée au passage des électrons du pyridine nucléotide à la flavoprotéine. La deuxième a lieu quand les électrons passent de la flavoprotéine au cytochrome C et la troisième prend place pendant le transfert des électrons du cytochrome C à l'oxygène. C'est ce qui est représenté sur la figure 7.

On peut considérer la formation d'ATP comme le résultat de trois réactions :

- 1) passage des électrons d'un transporteur T₁ à un transporteur T₂, avec une variation d'énergie libre négative,
- 2) formation couplée d'une liaison phosphate à haute énergie, ~P,
- 3) transfert de ~P à l'ADP.



Nous pouvons maintenant faire le compte final du nombre total de molécules d'ATP qui peuvent se former

effectivement, d'abord dans la dégradation du glucose en acide pyruvique, ensuite dans l'oxydation de cet acide par l'oxygène. Le tableau « 1 » résume ce calcul. 38 moles d'ATP peuvent se former par mole de glucose dégradé. Sur ces 38 moles, 30 sont fournies par le fonctionnement du cycle de Krebs. A l'oxydation d'une mole de glucose en gaz carbonique et eau, correspond une variation d'énergie libre de — 68 800 cal., qui permettrait la formation de $\frac{68\ 800}{8\ 000} = 85$ moles d'ATP.

Le rendement de l'oxydation biochimique du glucose suivant ce mécanisme est donc :

$$\frac{38 \times 100}{85} = 45 \%$$

d) Le Cycle des Pentoses.

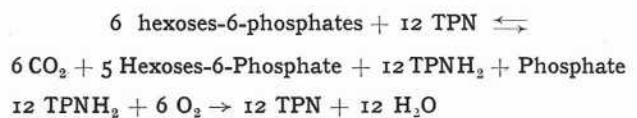
Il convient d'indiquer qu'il existe d'autres mécanismes que la glycolyse et le cycle de Krebs pour la dégradation des sucres. La glycolyse ne permet pas d'expliquer, par

TABLEAU I

	ATP utilise		PNH ₂ formé	FH ₂ formé	ATP phosph. liée au substrat	formé par phosph. oxyd.
Glycolyse	2	Glucose ↓ 2 Trioses-phosphates ↓ 2 pyruvates	2 (*)		4	2 x 3 = 6 (**)
Cycle de Krebs	2	2 pyruvates ↓ gaz carbonique et eau	8	2	2 6	8 x 3 = 24 2 x 2 = 4 34
40 - 2 = 38 moles ATP/mole glucose						

(*) utilisés au cours de la fermentation, pour réduire le pyruvate en lactate par exemple.
(**) pas de phosphorylation oxydative dans le cas de la fermentation.

exemple, la présence, de pentoses-phosphates dans la cellule. L'existence de ces composés s'explique par le fonctionnement d'un cycle appelé : « le cycle des pentoses ». Ce cycle catalyse l'oxydation des hexoses-6-phosphates par les deux réactions globales suivantes :



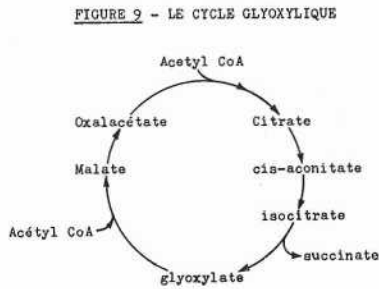
L'oxydation de TPNH₂ par l'oxygène de l'air peut servir à la formation d'ATP par phosphorylation oxydative. Le cycle du carbone en photosynthèse comprend une grande partie des réactions du cycle des pentoses.

e) Le Cycle glyoxylique.

Nous avons vu plus haut en quoi consistait le cycle de Krebs. Ce cycle explique l'oxydation du pyruvate en gaz

carbonique et eau, mais il n'explique pas l'accumulation de grandes quantités de certains acides, l'acide citrique par exemple, dans les cellules, les cellules végétales en particulier. Le cycle glyoxylique permet de l'expliquer.

La figure « 9 » schématise le cycle glyoxylique, dans le cas, par exemple, où une molécule de succinate est formée à partir de deux molécules d'acétyl-CoA.



f) Oxydation des Acides Gras.

L'oxydation des acides gras constitue également une source d'énergie libre au moyen de laquelle les liaisons phosphates à haute énergie de l'ATP peuvent être formées. Le mécanisme le plus classique sinon le plus répandu, pour la dégradation des acides gras, est la β -oxydation. Le produit final de la β -oxydation est l'acétyl CoA, et c'est par le cycle de Krebs que l'acétyl CoA sera complètement oxydé en gaz carbonique et eau.

La fig. « 10 » schématise les diverses réactions de la β -oxydation. Il y a successivement activation, déshydro-

génation, hydratation, déshydrogénation et coupure. La déshydrogénase de la première réaction de déshydrogénation a pour cofacteur le FAD, représenté par F sur la

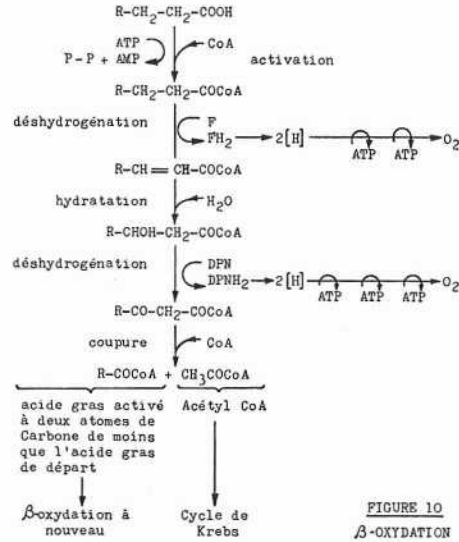


FIGURE 10
 β -OXYDATION

fig. 10 (voir plus haut). La deuxième déshydrogénase fonctionne avec DPN. La figure 10 montre que pour chaque acétyl CoA obtenu, 1 FH_2 et 1 $DPNH_2$ ont été formés. FH_2 et $DPNH_2$ sont oxydés par le système enzymatique mitochondrial avec participation de l'oxygène comme accepteur d'électron terminal. L'oxydation de 1 FH_2 et de 1 $DPNH_2$ permet l'obtention respectivement de 2 et de 3 ATP par phosphorylation oxydative.

CONCLUSIONS

Nous avons passé rapidement en revue quelques-uns des mécanismes qui expliquent comment l'énergie chimique contenue dans les aliments est rendue utilisable pour les synthèses biochimiques. Cette énergie est emmagasinée dans les liaisons phosphates à haute énergie de l'acide adenosine triphosphorique et c'est principalement sous cette forme qu'elle interviendra pour rendre possible les réactions endergoniques nécessaires à la vie.

Le mécanisme principal par lequel sont formées, chez les hétérotrophes, les liaisons phosphate à haute énergie de l'ATP est la phosphorylation oxydative au niveau des mitochondries. Ces particules cellulaires catalysent l'oxydation de l'acide pyruvique et de quelques autres acides organiques au moyen de l'oxygène de l'air. Cette oxydation constitue essentiellement un transport d'électrons ; les électrons passent du substrat à l'oxygène de l'air, par l'intermédiaire de toute une série de transporteurs d'électrons localisés dans les mitochondries. La formation des liaisons phosphate à haute énergie est couplée à ce transport d'électrons. Chez les êtres *aérobies stricts*, l'acide pyruvique et les autres acides ne peuvent pas être oxydés, en l'absence d'oxygène ; en l'absence d'oxygène, le transport des électrons au niveau des mitochondries n'a pas lieu et les liaisons phosphates à haute énergie ne peuvent se former. L'utilisation de l'oxygène comme accepteur final d'électron est caractéristique de la *respiration* (fig. 2).

Certains organismes sont des *anaérobies facultatifs*. Ils utilisent généralement l'oxygène, mais ils peuvent aussi se développer en son absence. Ces organismes ont le pouvoir de remplacer l'oxygène par d'autres accepteurs d'électrons : nitrates, sulfates, par exemple. Certains

renferment dans leurs cellules des transporteurs d'électrons analogues aux cytochromes et la formation des liaisons phosphates à haute énergie pourrait se faire par un mécanisme semblable à la phosphorylation oxydative. L'utilisation d'accepteurs d'électrons minéraux à la place de l'oxygène caractérise la *respiration anaérobie* (fig. 2).

Chez d'autres anaérobies facultatifs, l'oxygène ne peut pas être remplacé par un accepteur « de rechange ». En l'absence d'oxygène, ces organismes doivent former leurs liaisons phosphates à haute énergie par phosphorylation liée au substrat. C'est ce qui a lieu par exemple dans la dégradation anaérobie du glucose en alcool par la levure. C'est la *fermentation* (fig. 2).

Enfin, chez les *anaérobies stricts*, la respiration anaérobie ou la fermentation fournirait l'ATP.

L'oxydation d'une molécule de glucose en gaz carbonique et eau peut fournir 38 molécules d'ATP (fig. 2 et tableau 1). La fermentation d'une molécule de glucose en éthanol et gaz carbonique ne fournit que 2 molécules d'ATP. La respiration est beaucoup plus efficace que la fermentation.

À l'origine de l'évolution des organismes vivants, le milieu ambiant était très certainement caractérisé par une forte anaérobiose. Les premiers organismes vivants ont dû être des anaérobies, et ils ne pouvaient avoir recours qu'à un mécanisme tel que la fermentation. Ce mécanisme était peu efficace ; il leur fallait sans doute de grandes quantités de substances organiques pour pourvoir à leur existence. Ces substances étaient très incomplètement dégradées et les produits de la fermentation s'accumulaient.

On conçoit que l'acquisition d'un appareillage permettant de dégrader plus avant les produits ou les avant-produits de fermentation ait pu être un facteur important au cours de l'Évolution. Cet appareillage a pu consister en un système de transporteur d'électrons tels que les cytochromes. Un tel système, même très primitif, devait donner un avantage considérable aux organismes qui le possédaient sur ceux qui n'étaient capables que de fermenter. En l'absence d'oxygène, l'accepteur terminal d'électron pouvait être un composé minéral et la respiration anaérobie pouvait prendre place.

Ensuite, grâce à la photosynthèse, le milieu ambiant s'est enrichi en oxygène. L'oxygène peut maintenant servir d'accepteur terminal d'électron, et on aboutit à la structure complexe de la mitochondrie qui peut être considérée comme le système le plus perfectionné pour l'oxydation des produits de la dégradation anaérobie.

La phosphorylation oxydative n'a pu prendre place qu'à partir du moment où suffisamment d'oxygène avait été produit par les êtres photosynthétiques anaérobies. La photosynthèse a précédé la respiration : les organismes photosynthétiques anaérobies se sont développés avant les êtres doués de respiration. Quel est l'avantage dont ont bénéficié ces organismes photosynthétiques ? *Ces organismes ont acquis le pouvoir d'utiliser l'énergie lumineuse pour former des liaisons phosphates de haute énergie (*)*. Grâce à l'ATP ainsi formé, ils ont pu utiliser des composés très simples, tels que le gaz carbonique, comme source de carbone, pour la synthèse de leurs sucres, de leurs protéines, etc... Ils sont devenus autotrophes. Ils ont ainsi synthétisé, non seulement leurs propres aliments, mais encore ceux des hétérotrophes.

BIBLIOGRAPHIE

- C. FABRY. — *Éléments de Thermodynamique*. Armand Colin, 7^e édition, 1950.
 I. M. KLOTZ. — *Energetics in Biochemical Reactions*. Academic Press Inc., 1957.
 K. LOHMANN. — *Naturwissen*, **17** (1929), 624.

LIVRES A CONSULTER.

- W. BLADERGOEN. — *Einführung in die Energetik und Kinetik biologischer Vorgänge*. Wepf Verlag, Basel, 1955.
 H. Geoffrey BRAY and Kenneth WHITE. — *Kinetics and Thermodynamics in Biochemistry*. J. & A. Churchill, Ltd London, 1957.
 M. FLORKIN and H. S. MASON, Édité. — *Comparative Biochemistry*, Volume I, Sources of Free Energy, Academic Press, London, 1960.
 D. M. GREENBERG, edit. — *Metabolic Pathways*. Volume I. Academic Press, London, 1960.
 J. B. NEILANDS and P. K. STUMPF. — *Enzyme Chemistry*. 2^e édit. John Wiley, London, 1958.
 W. W. UMBREIT. — *Metabolic Maps*, Volume II. Burgess Publishing Co, Minneapolis, 1960.

(*) *Quelques aspects anciens et modernes de la photosynthèse*, par J. M. Bové.

1^{re} partie : *Fruits*, vol. 16, n° 3, p. 89 ; 2^e partie : à paraître dans *Fruits*, vol. 16, n° 8.