

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE D'ALGER 1
FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

LES GLUCIDES

STRUCTURE – PROPRIÉTÉS -METABOLISME

1^{ère} année médecine /2022-2023

DR BELAHADJI

E-MAIL: belhadj.ahmed@live.fr

SOMMAIRE



Parie II : Métabolique

La Glycolyse

Le cycle de Krebs

La Néoglucogenèse

La voie des pentoses phosphates

Le métabolisme du galactose et du fructose

Le Métabolisme du glycogène





III/ LE CYCLE DE KREBS

- ❑ **1. Définition**
- ❑ **2. Localisation**
- ❑ **3. Formation de l'acétyl-CoA**
- ❑ **4. Vue d'ensemble du cycle de Krebs**
- ❑ **5. Les étapes du cycle de Krebs**
- ❑ **6. Bilan du cycle de Krebs**
- ❑ **7. Les réactions anaplérotiques du cycle de Krebs**

1. Définition

- **Le cycle de Krebs** a été élucidé grâce aux travaux de Hans Krebs en 1937. Prix Nobel de médecine en 1953.
- **Le cycle de KREBS = Cycle de l'acide Citrique = Cycle des acides Tricarboxylique = catabolisme de l'acétyl CoA**
- La voie du **catabolisme oxydatif en aérobie de l'acétyl-Coenzyme A en CO₂ et ATP**



Hans Krebs, 1900-1981

Enlèvement d'atomes
d'hydrogènes qui sont pris
en charge par le NAD⁺ et le
FAD

En présence d'O₂

Intérêt du cycle de KREBS

- Le cycle de Krebs présente un double intérêt :
- **Production d'énergie :**
- **90 %** de l'énergie produite dans les cellules provient du cycle de Krebs en relation avec la chaîne de transport des électrons et la phosphorylation oxydative .
- Le cycle **fournit** également des **intermédiaires** pour les biosynthèses,
- Il participe à la fois au **catabolisme** et à l'**anabolisme**, il est dit **Amphibolique**.

2- Origine et localisation de l'acétyl coA

-----> **Triple** origine :

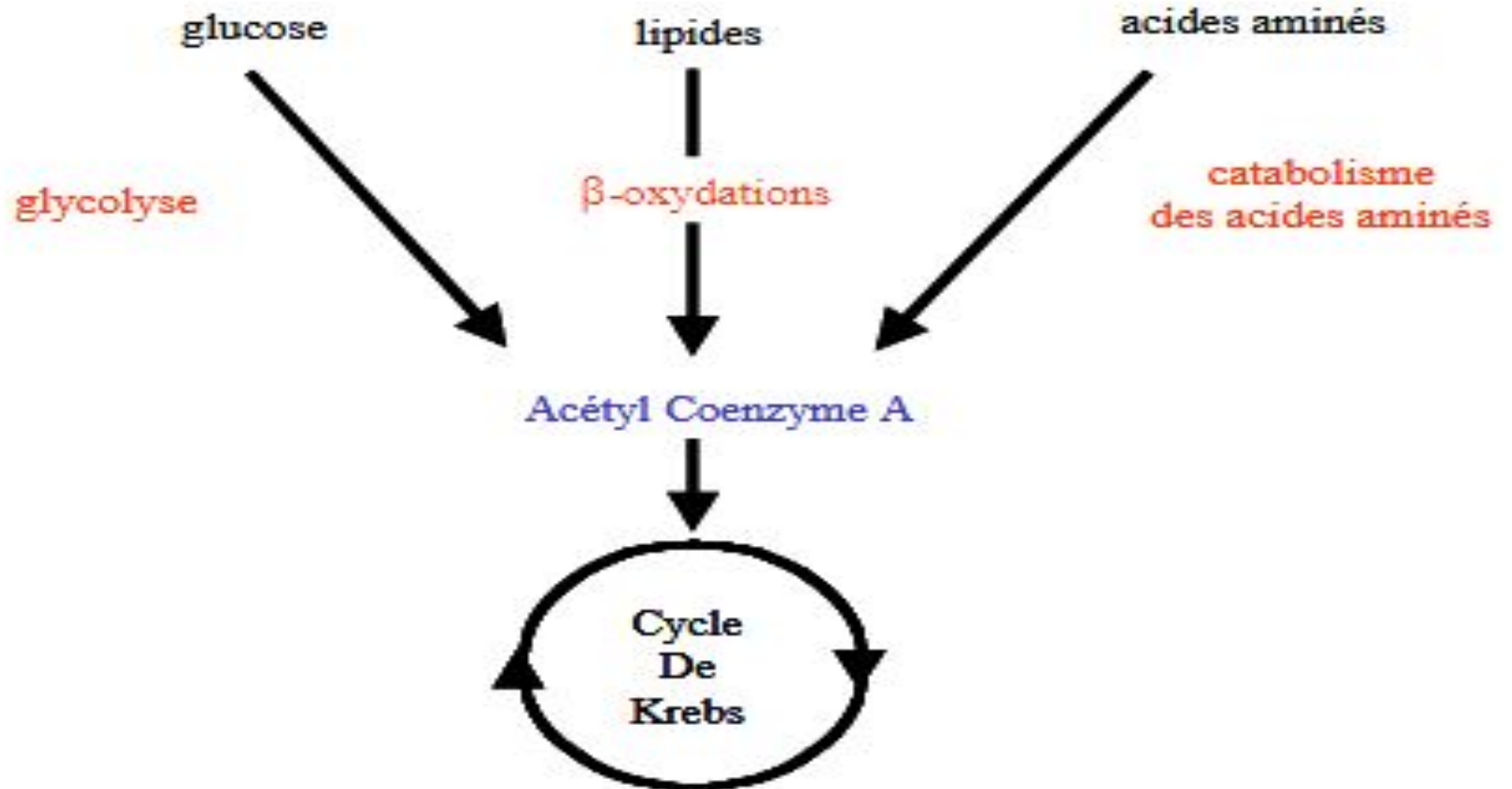
1) Glucidique : la glycolyse produit du pyruvate qui est transformé dans la mitochondrie en acétyl coA .

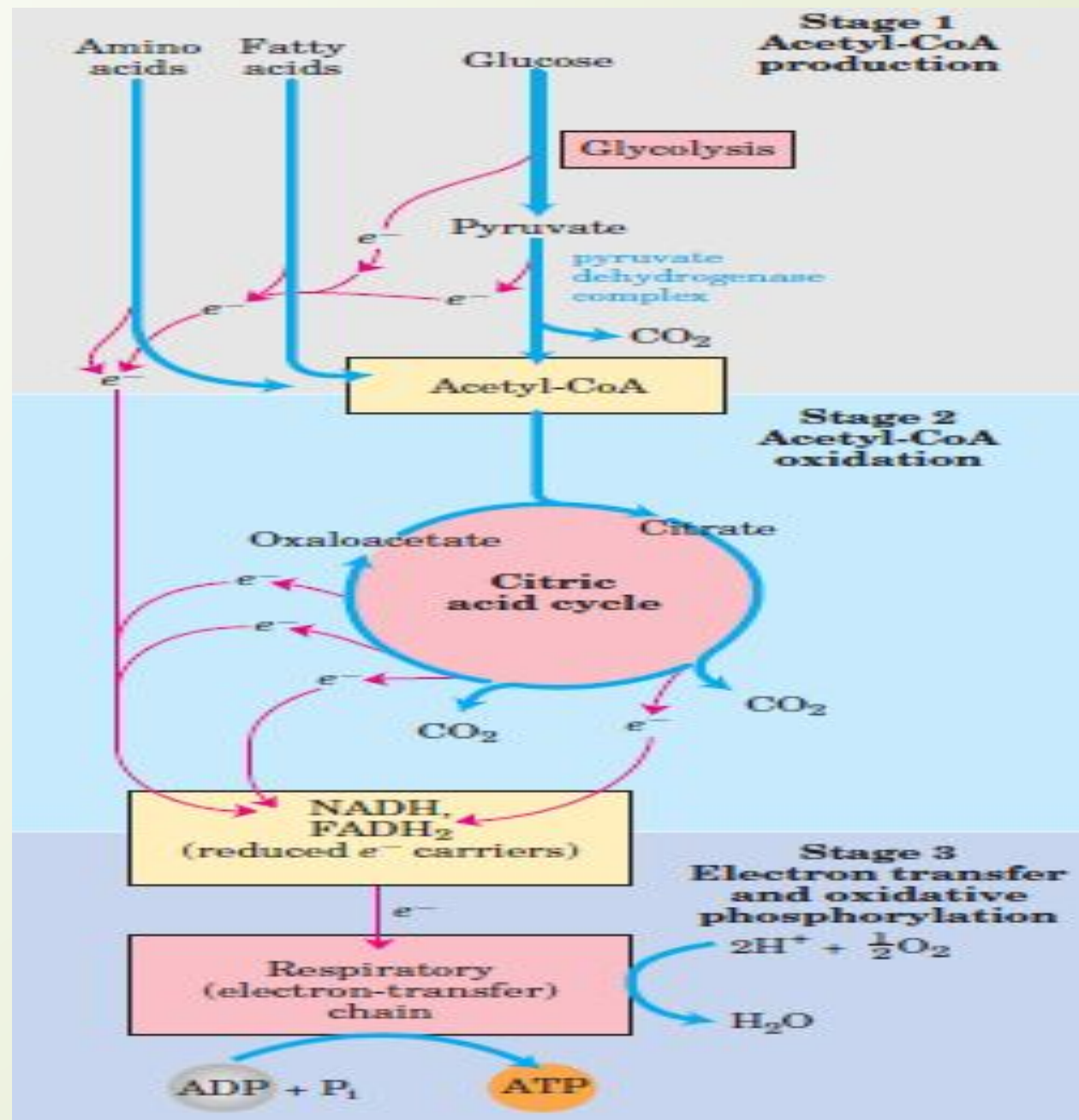
2) Lipidique :
β oxydation des AG

3) Protéique :
▪ le catabolisme de la plupart des acides aminés rejoint le pyruvate ou l'acétyl coA lui-même .

▪ **Elle est mitochondriale**

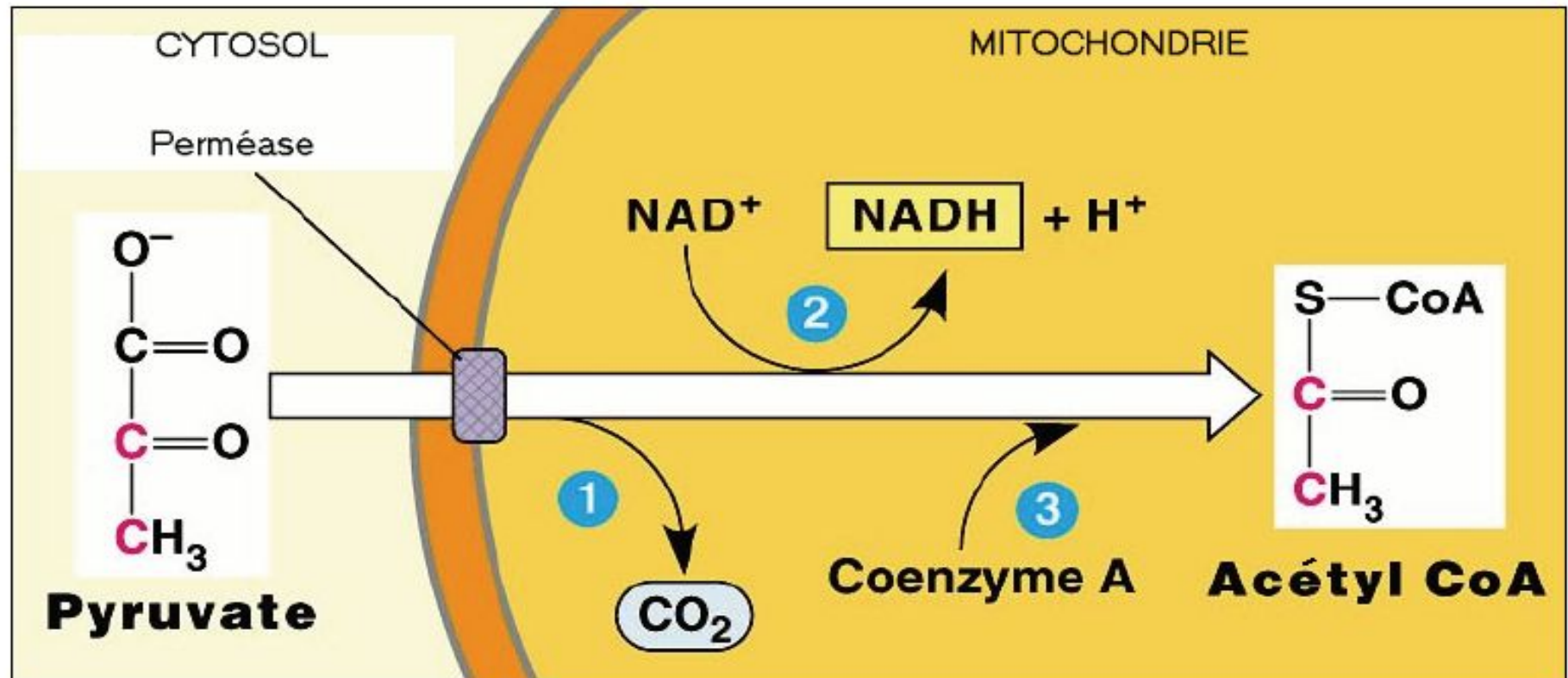
Le cycle de Krebs est une voie commune au catabolisme des glucides, des lipides et des protéines





3- Formation de l'acétyl coA a partir du pyruvate

- Le pyruvate entre dans la mitochondrie grâce à une perméase et un mécanisme de cotransport de protons et de pyruvate.



Formation de l'Acétyl-CoA

La réaction de décarboxylation oxydative du pyruvate en acétylCoA est catalysée par la **pyruvate déshydrogénase**; complexe multienzymatique :

3 enzymes:

- E1 : Pyruvate déshydrogénase (décarboxylase)
- E2 : Dihydrolipoyl transacétylase
- E3 : Dihydrolipoyl déshydrogénase

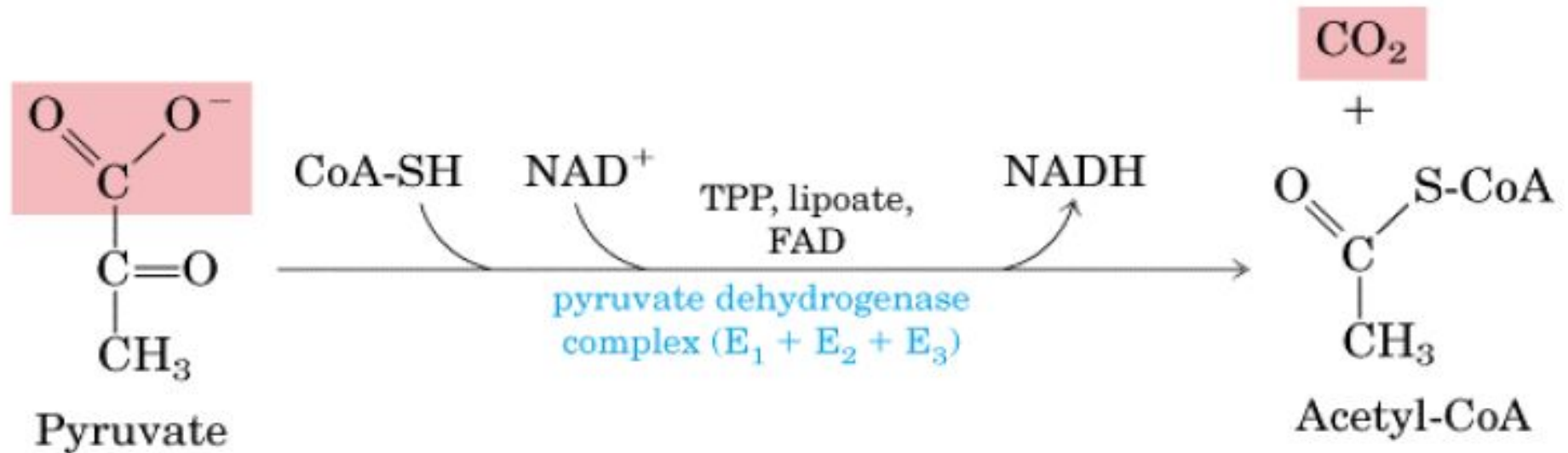
5 co-enzymes:

- Thiamine pyrophosphate (TPP) (vitamine B1) : coenz de E1
- Coenzyme A (CoA) (vitamine B5) : coenzyme de E2
- Lipoate: coenzyme de E2
- FAD (vitamine B2) et NAD (vitamine PP) : coenzymes de E3

Décarboxylation oxydative du pyruvate

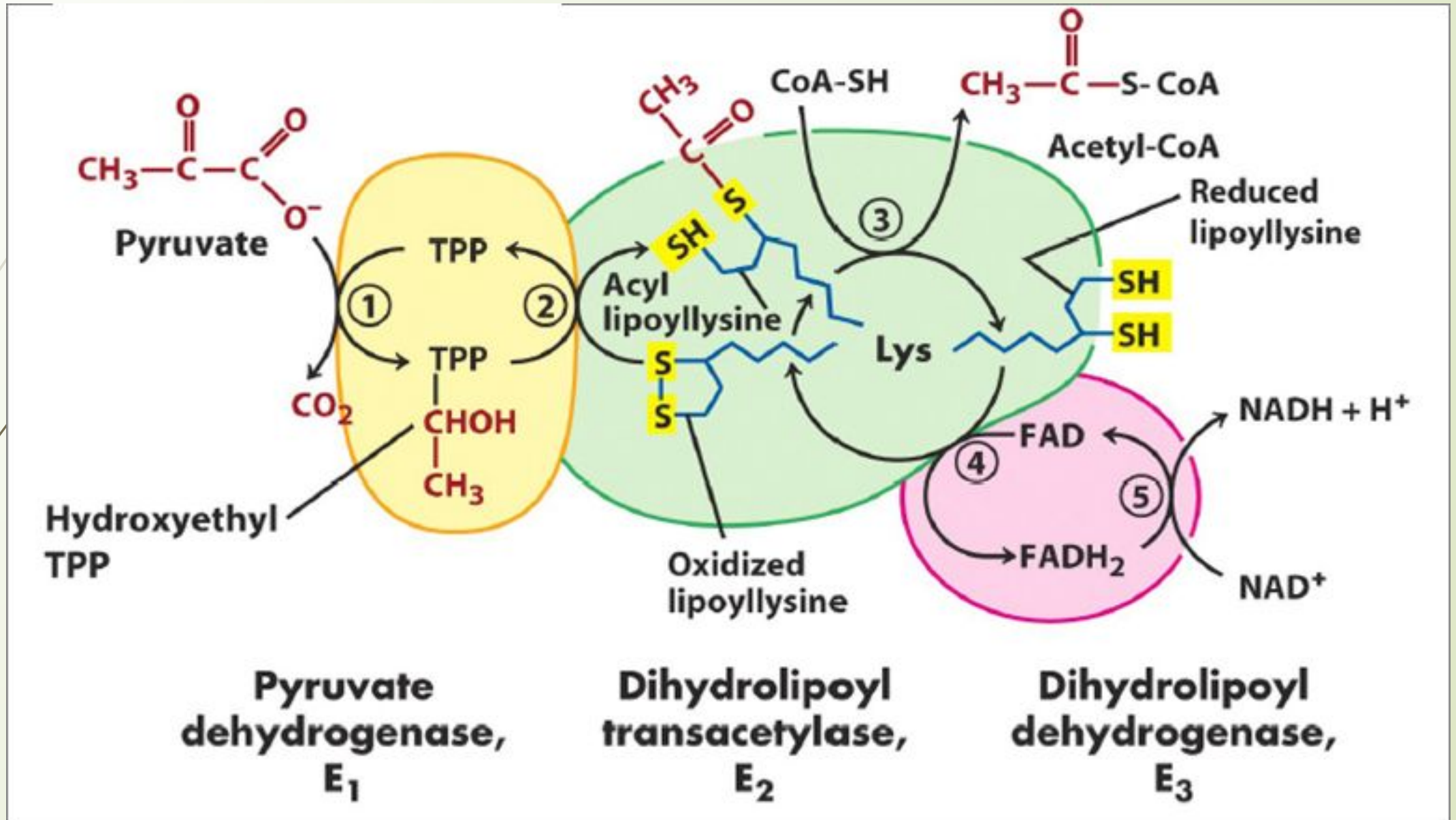
Formation de l'acétyl-CoA

En condition aérobie : le pyruvate est transformé en acétyl CoA dans la **matrice mitochondriale**.



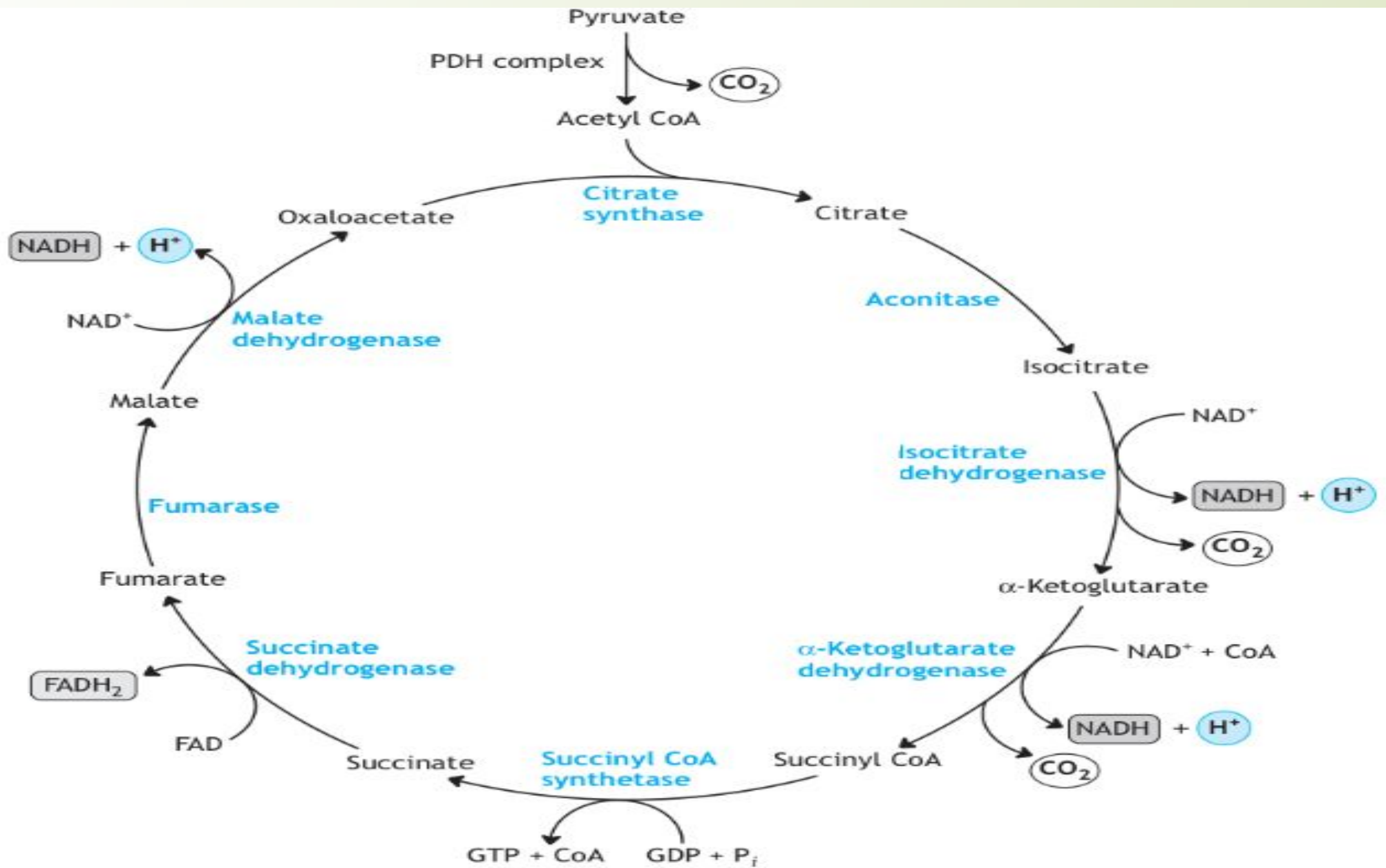
Décarboxylation oxydative
Irréversible

Mécanisme d'action de la pyruvate déshydrogénase

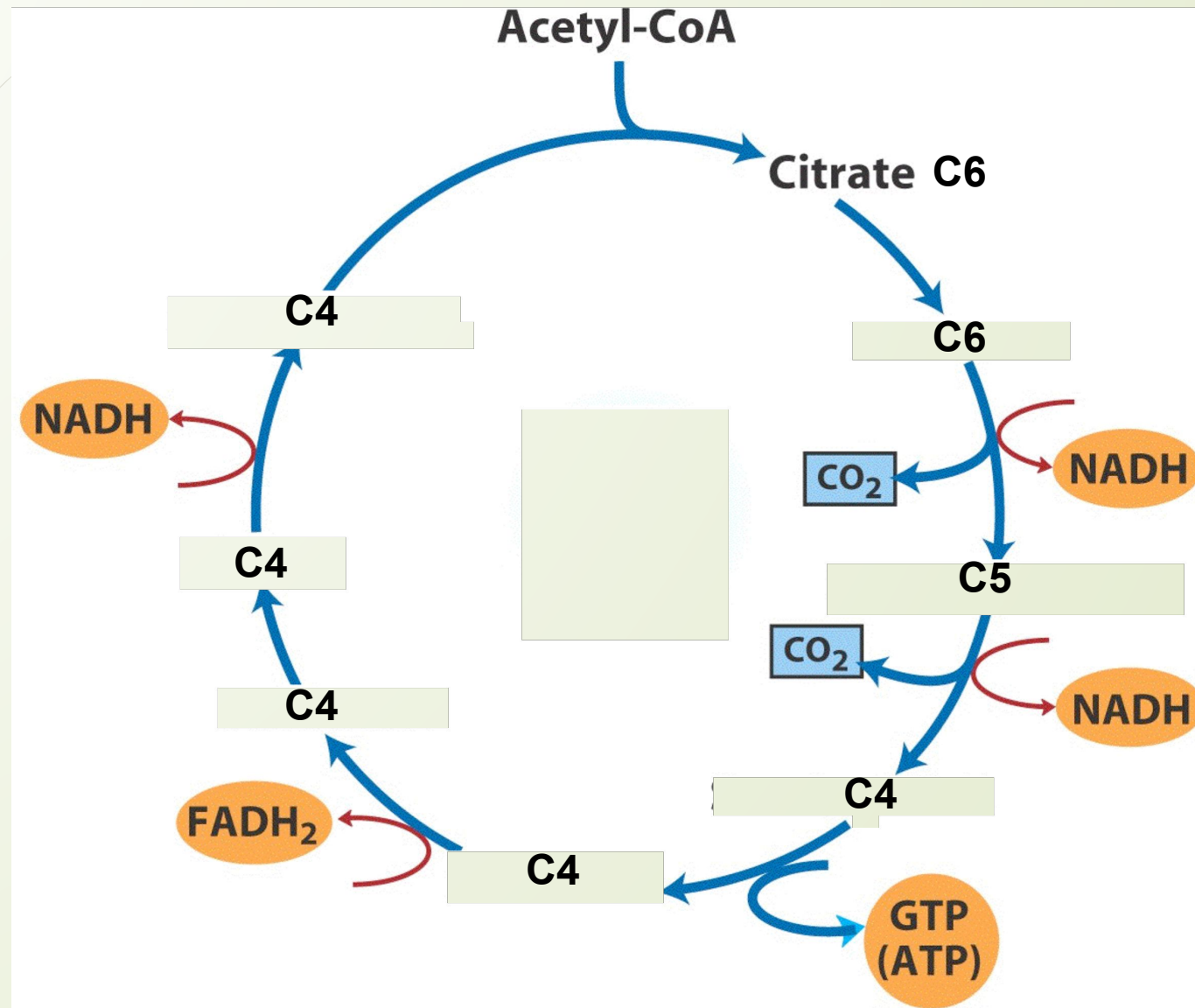


4- Vue d'ensemble du cycle de krebs

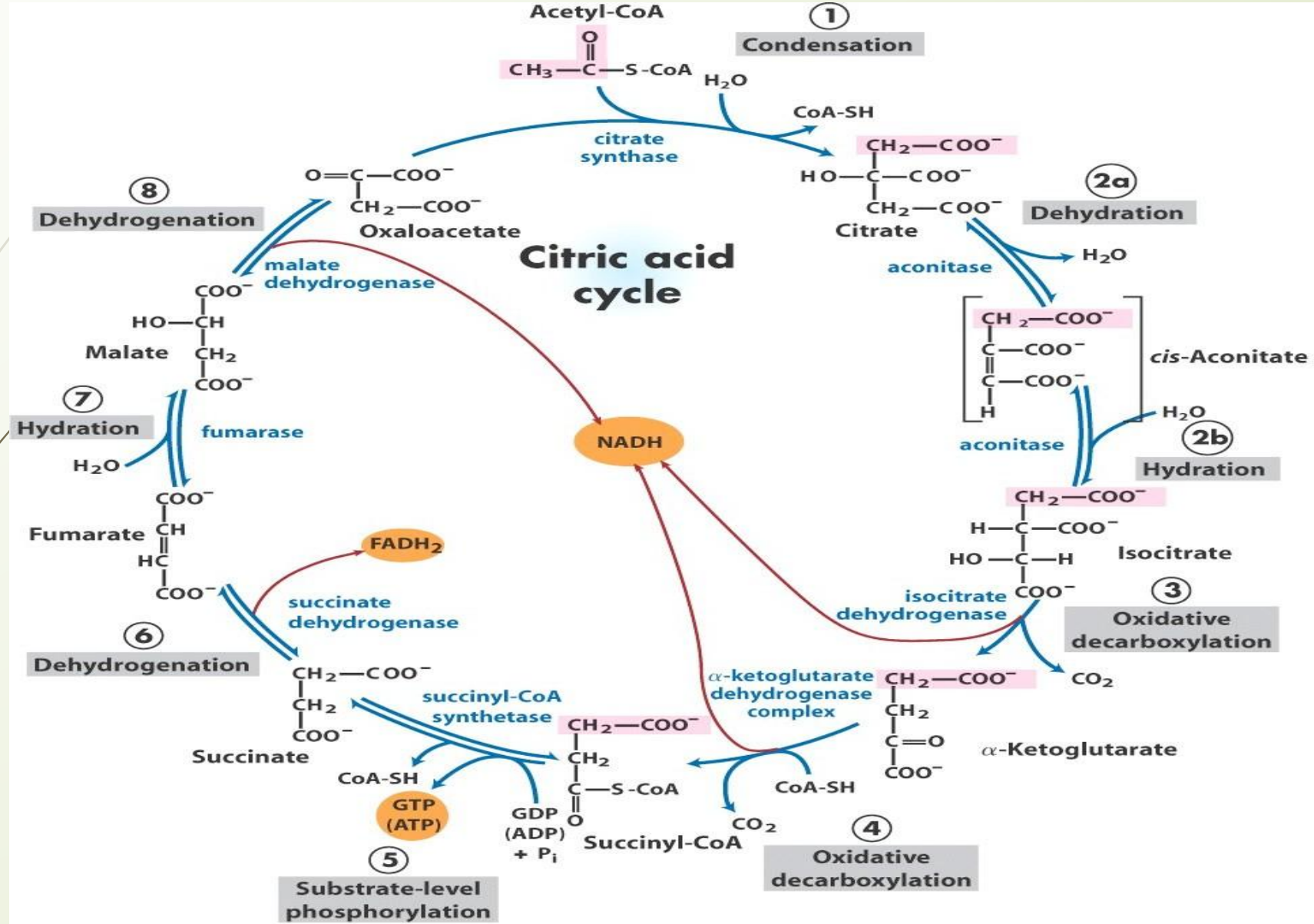
- Ensemble coordonnées de **8 réactions** qui catabolisent l'**AcétylCoA**
- Se déroule en **aérobiose**, dans la matrice mitochondriale
 - - **7 enzymes solubles**
 - - **1 enzyme fixée** dans la membrane interne :
la succinate déshydrogénase



Vue générale du cycle de l'acide citrique



Vue détaillée du cycle de l'acide citrique

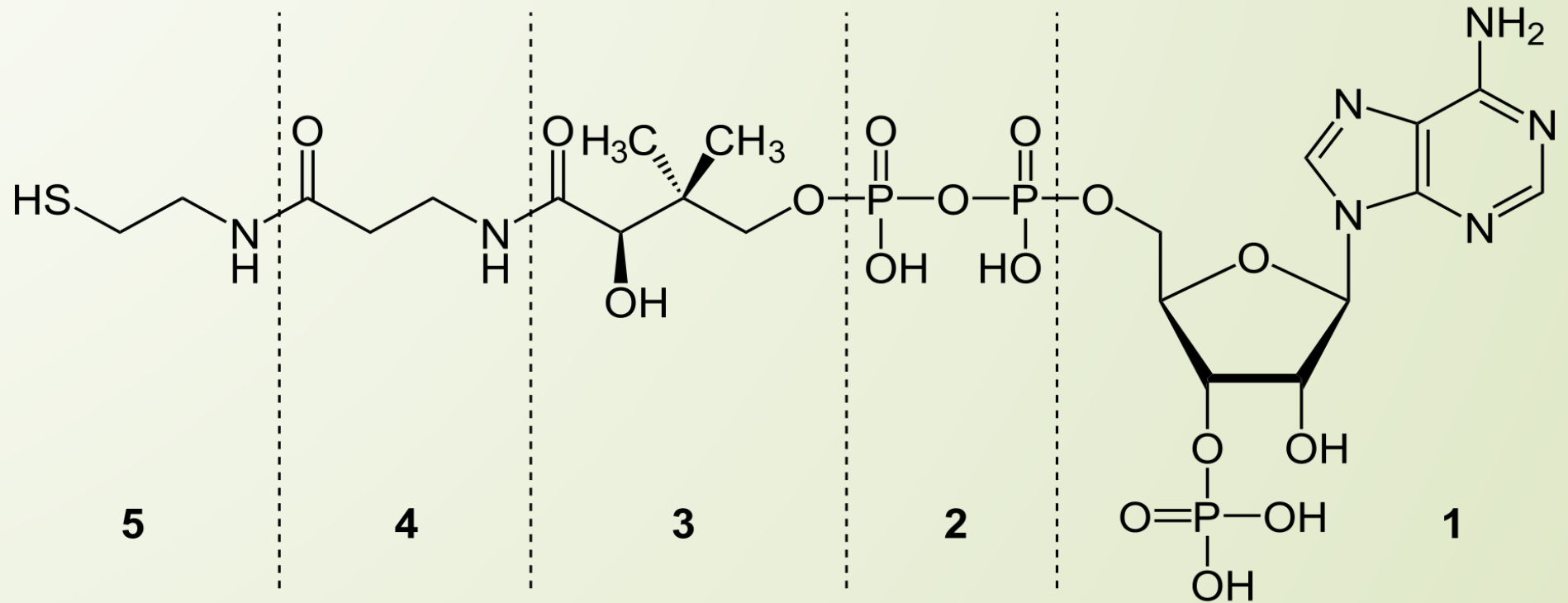


Le coenzyme A est composé :

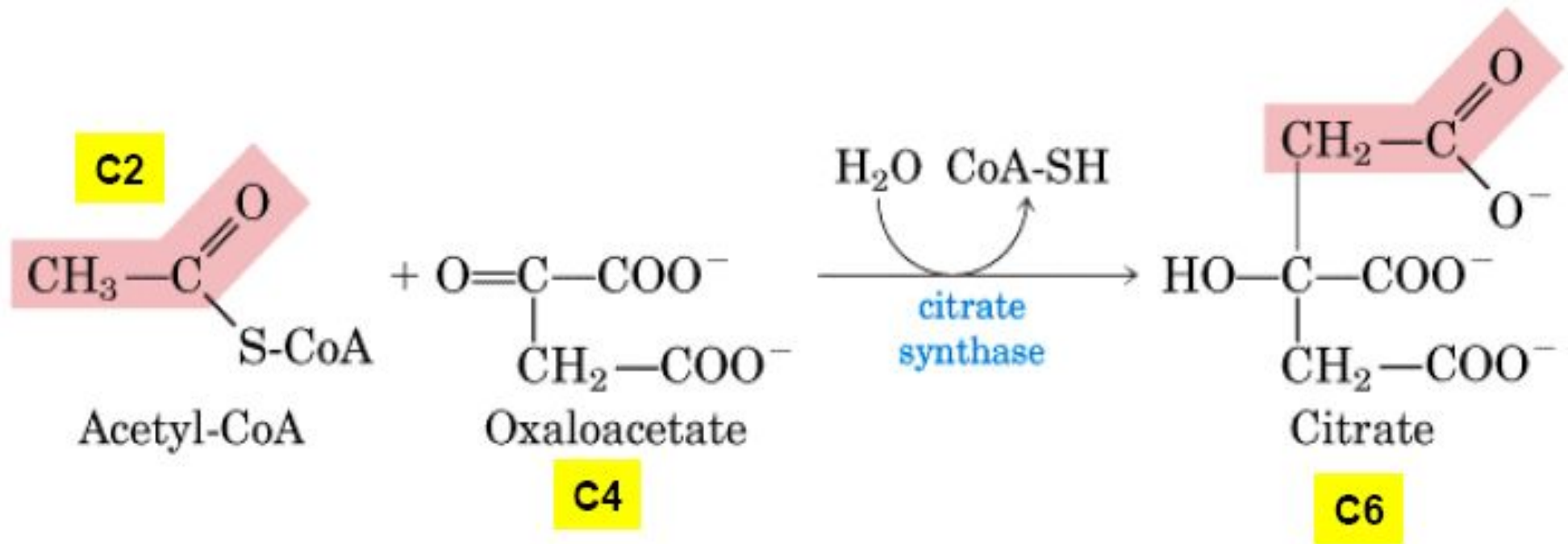
un nucléotide: **l'adénosine diphosphate (ADP)**

une vitamine: **la vitamine B5** (acide pantothénique)

et un acide aminé: **la cystéine**



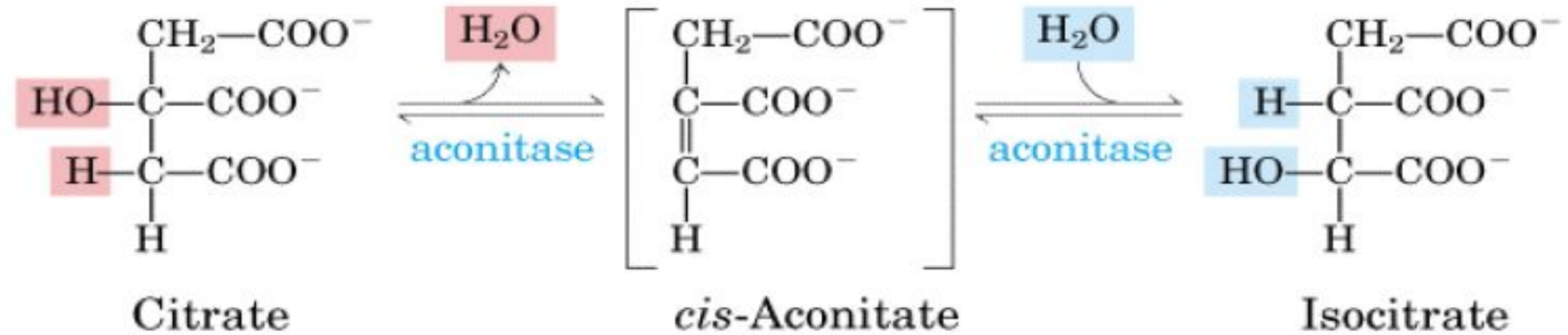
Etape 1 : Formation du citrate



C'est une réaction de condensation entre l'acétyl coA et l'Oxaloacétate ;
citrate synthase

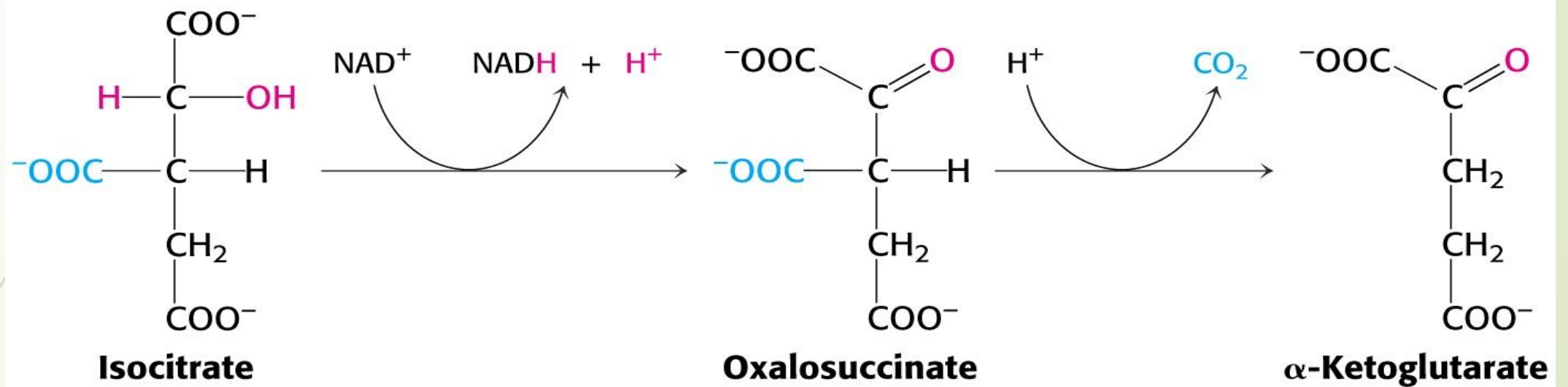
Irréversible ; l'une des étapes de régulation du cycle

Etape 2 : Isomérisation du Citrate en Isocitrate



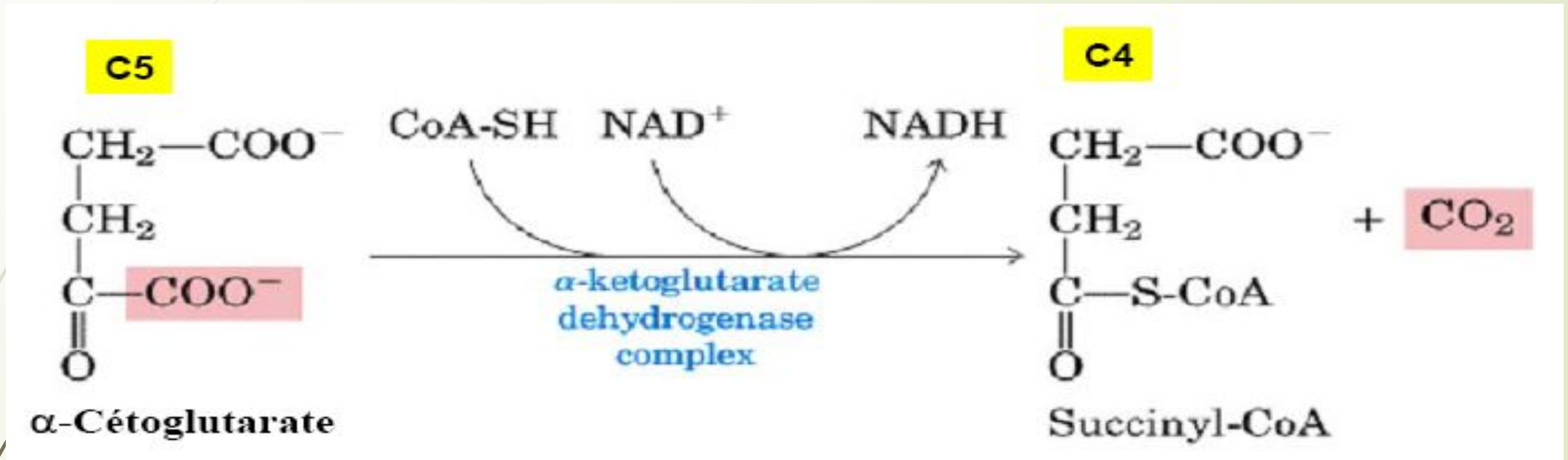
1. Citrate isomérisé en isocitrate
2. Déshydratation pour former le *cis*-Aconitate
3. Hydratation pour former l'isocitrate
4. Aconitase (isomérase)
5. Réaction réversible

Etape 3: Décarboxylation Oxydative de l'Isocitrate en α -Cétoglutarate



1. Déshydrogénation de l'Isocitrate en oxalosuccinate (instable)
2. Décarboxylation de l'oxalosuccinate en α -cétoglutarate
3. Enzyme : **Isocitrate déshydrogénase** a coenzyme NAD
4. **irréversible et limitante .**

Etape 4 : décarboxylation oxydative de l' α cétooglutarate en succinyl -coA



- 1) L' α cétooglutarate déshydrogénase : Mécanisme de réaction similaire a celui de la pyruvate DSHase avec 5 coenzymes
- 2) Réaction irréversible et régulée .

□ complexe de l' α -cétoglutarate déshydrogénase

Très semblable au complexe pyruvate déshydrogénase

Mêmes cofacteurs : TPP, lipoamide, CoA, FAD, NAD⁺

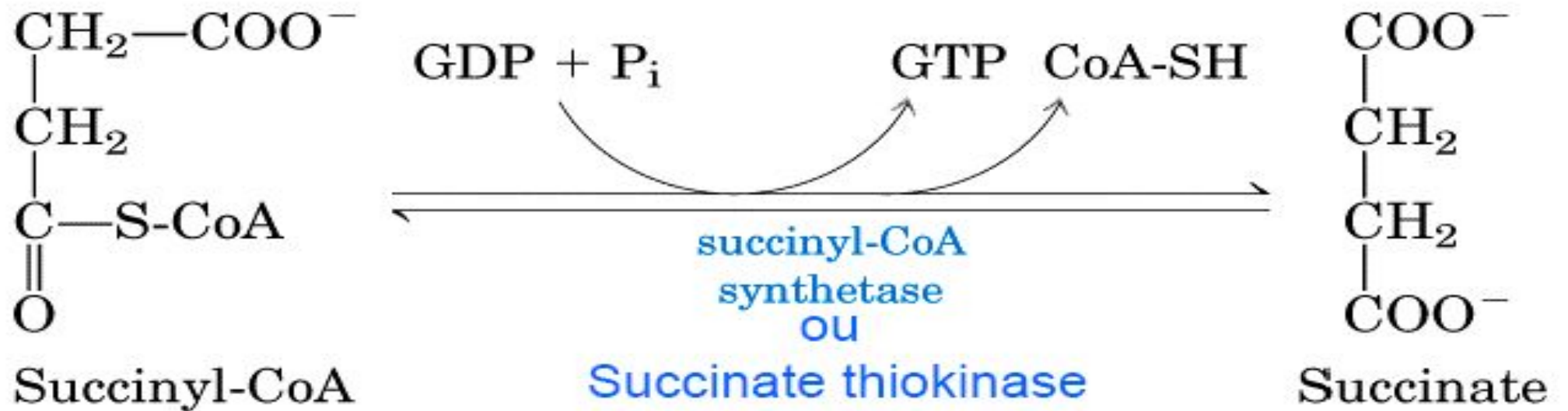
3 enzymes :

A' : α -cétoglutarate déshydrogénase

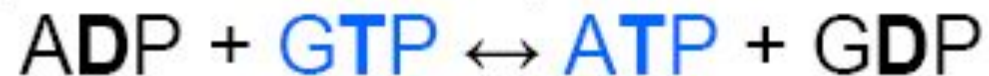
B' : transsuccinylase

C' : dihydrolipoyl déshydrogénase

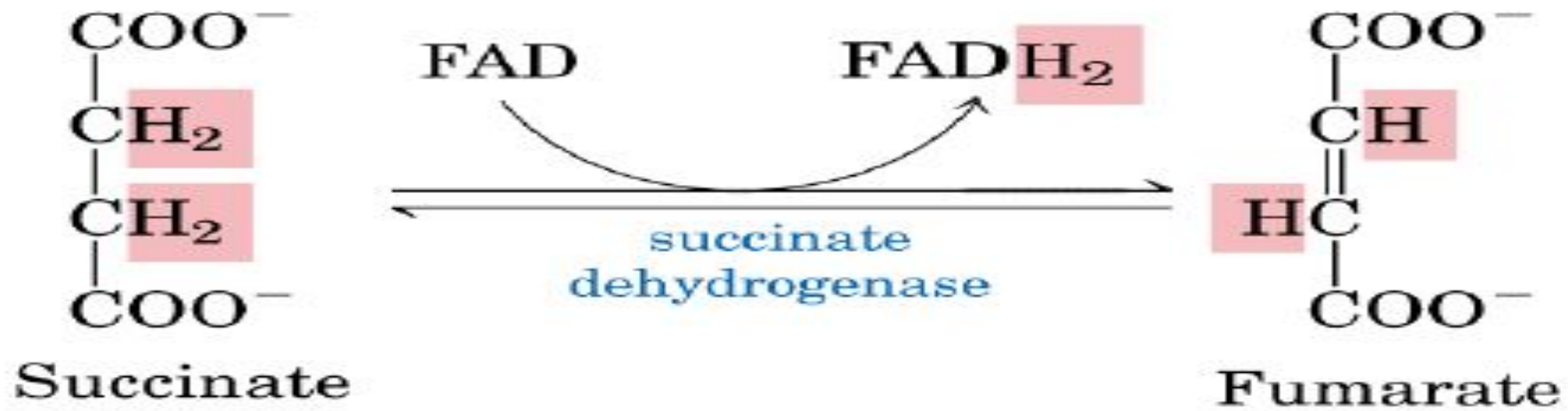
ETAPE 5 : FORMATION DU SUCCINATE



1. Clivage du thioester est couplé à la phosphorylation du GDP et production de **GTP** : succinate thio**kinase**.
2. Réaction réversible
3. Le GTP régénère l'ATP à partir d'ADP

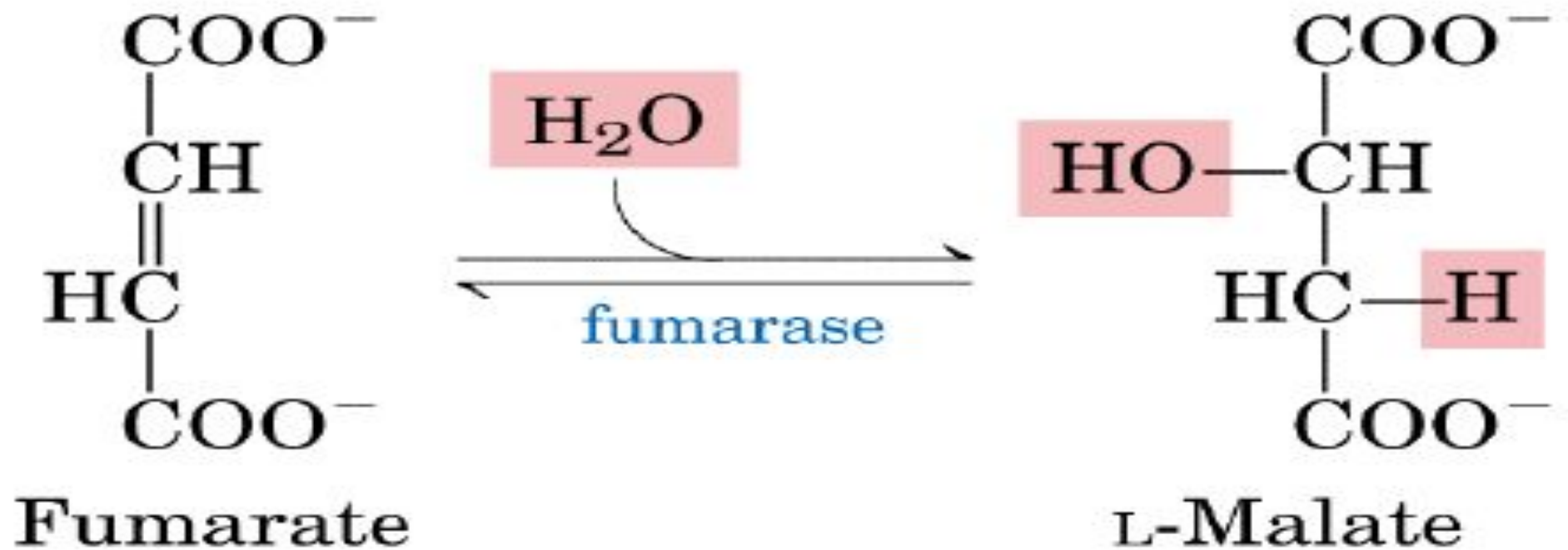


ETAPE 6 : Déshydrogénation du Succinate en Fumarate



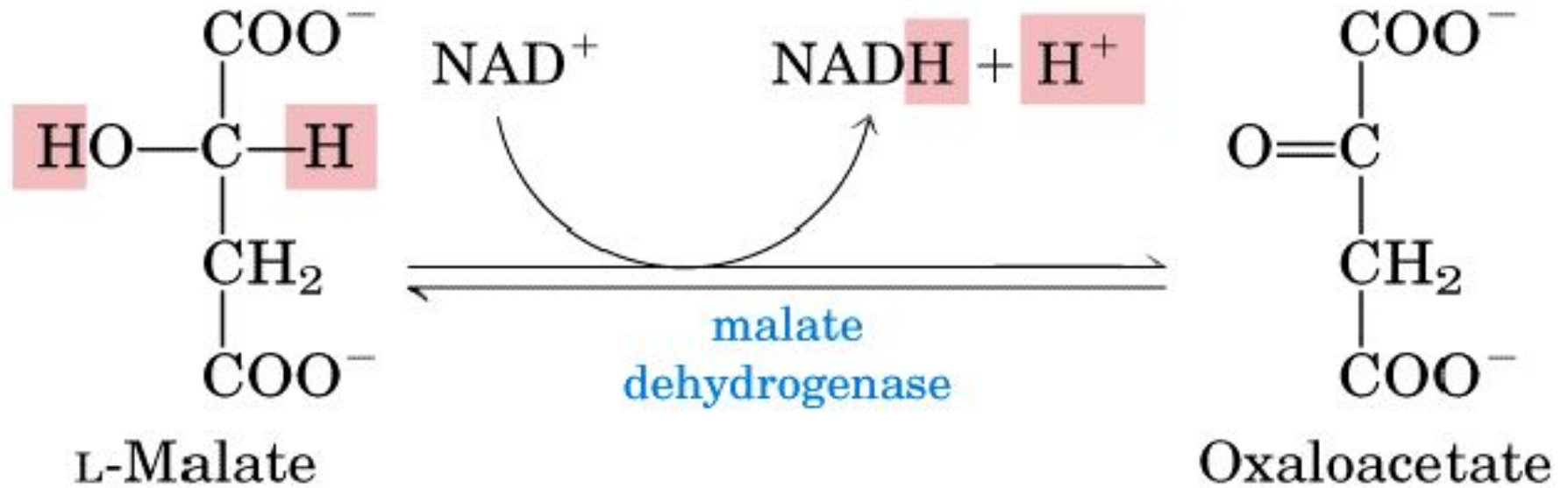
1. Enzyme : **succinate déshydrogénase** liée a la membrane mitochondriale interne appelée aussi complexe II de la chaine respiratoire .
2. Utilise un coenzyme FAD
3. Réaction réversible .

Etape 7 : Hydratation du Fumarate en L-malate .



- 1) Enzyme Fumarase
- 2) Réaction réversible

Etape 8 : Régénération de l'oxaloacetate



1) -Malate déshydrogénase

2)-Réaction réversible .

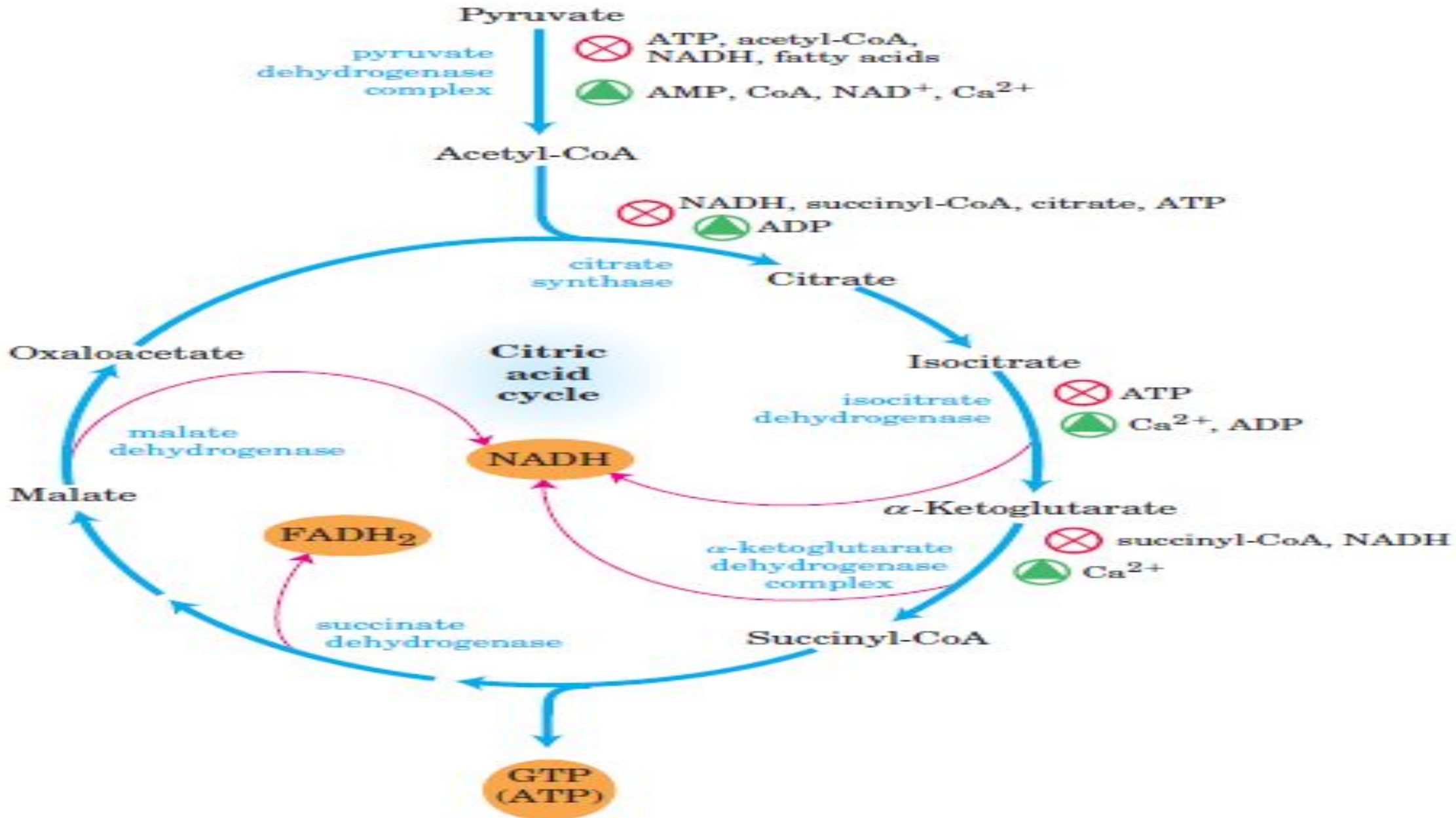
Régulation du cycle de Krebs

1) But : adaptation de la vitesse du cycle aux besoins cellulaires en ATP

2) Les moyens de régulation :

- une régulation en amont du cycle : au niveau du complexe enzymatique de la pyruvate deshydrogénase
- Une régulation interne du cycle : qui s'effectue sur les **03 réactions irréversible du cycle.**

Régulation

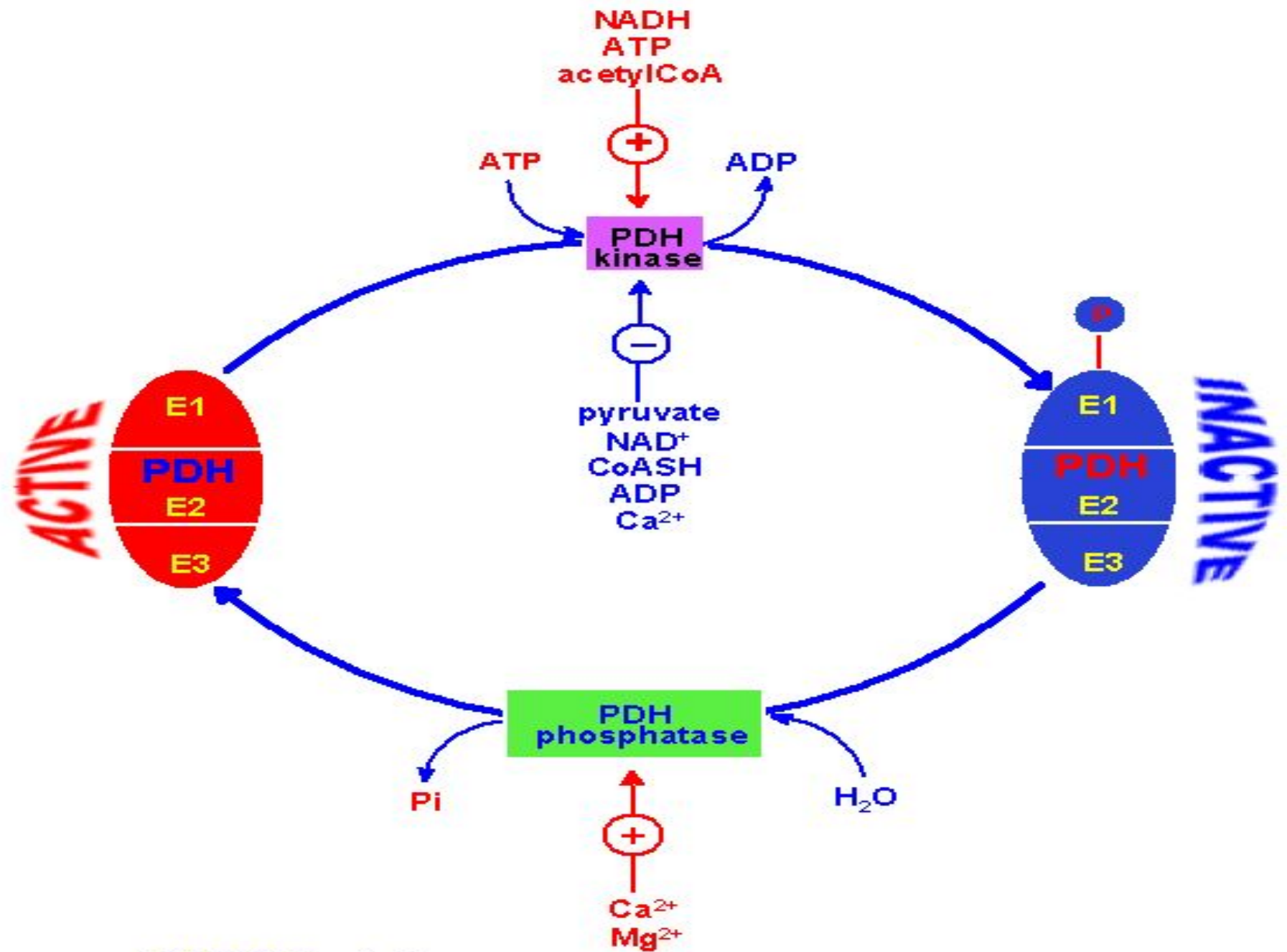


1) Régulation au niveau du complexe enzymatique de la pyruvate déshydrogénase :

Cette enzyme commande le flux d'entrée dans le cycle de l'acétyl coA d'origine glucidique .

02 modes de régulation interviennent :

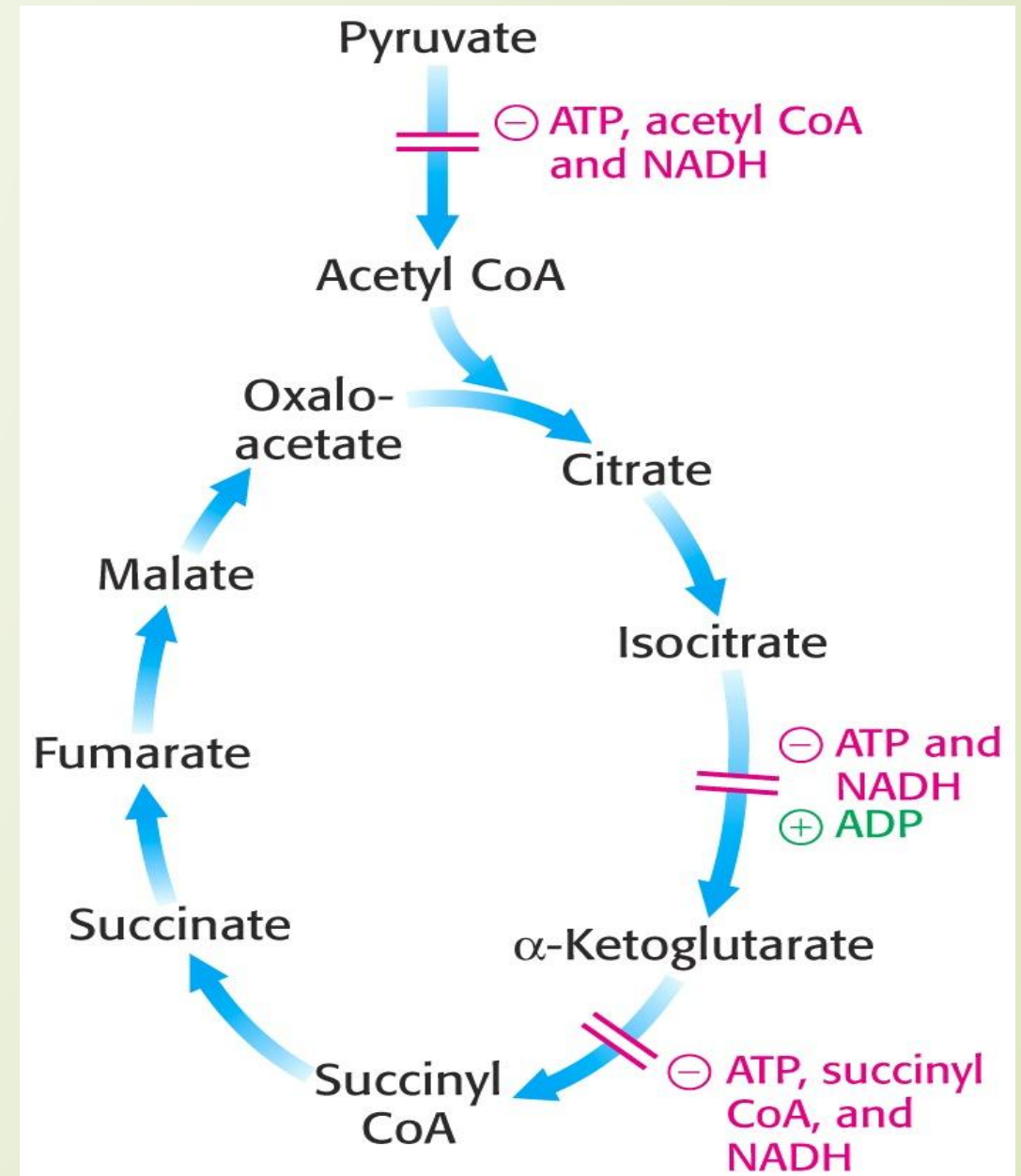
- **Par retro-inhibition** ; par l'accumulation des 02 produits : acétyl coA et NADH H⁺ (besoins énergétiques de la cellule satisfaits) .
- **Par Modification covalente** : phosphorylation / déphosphorylation l'enzyme peut exister sous deux formes : une forme active non phosphorylée et une forme inactive phosphorylée .



En résumé:

le cycle de l'acide citrique

- **Est accéléré** lorsque les besoins énergétique cellulaires sont insatisfaits ce dont témoignent l'augmentation des rapports : $\text{NAD}^+/\text{NADH};\text{H}^+$; ADP/ATP ; $\text{CoA}/\text{acétyl coA}$
- **est freiné** lorsque les besoins énergétiques sont satisfaits ce dont témoignent la diminution de ces rapports .



6. Bilan énergétique d'un tour de cycle

Réaction enzymatique

- 3. Isocitrate déshydrogénase
- 4. α cétooglutarate déshydrogénase
- 5. Succinyl CoA Synthase
- 6. Succinate déshydrogénase
- 8. Malate déshydrogénase

Bilan

+1 NADH,H⁺
+1 NADH,H⁺
+GTP
+ FADH₂
+ NADH,H⁺

TOTAL

1 ATP + 3 NADH,H⁺ + 1 FADH₂





1 GTP ----- > 1 ATP



3 NADH -----> 3 x 3 ATP

1 FADH₂ -----> 2 ATP

Au total on aura **12 molécules d'ATP** formées lors de l'oxydation d'une molécule d' acétyl CoA en CO₂ par tour de cycle .

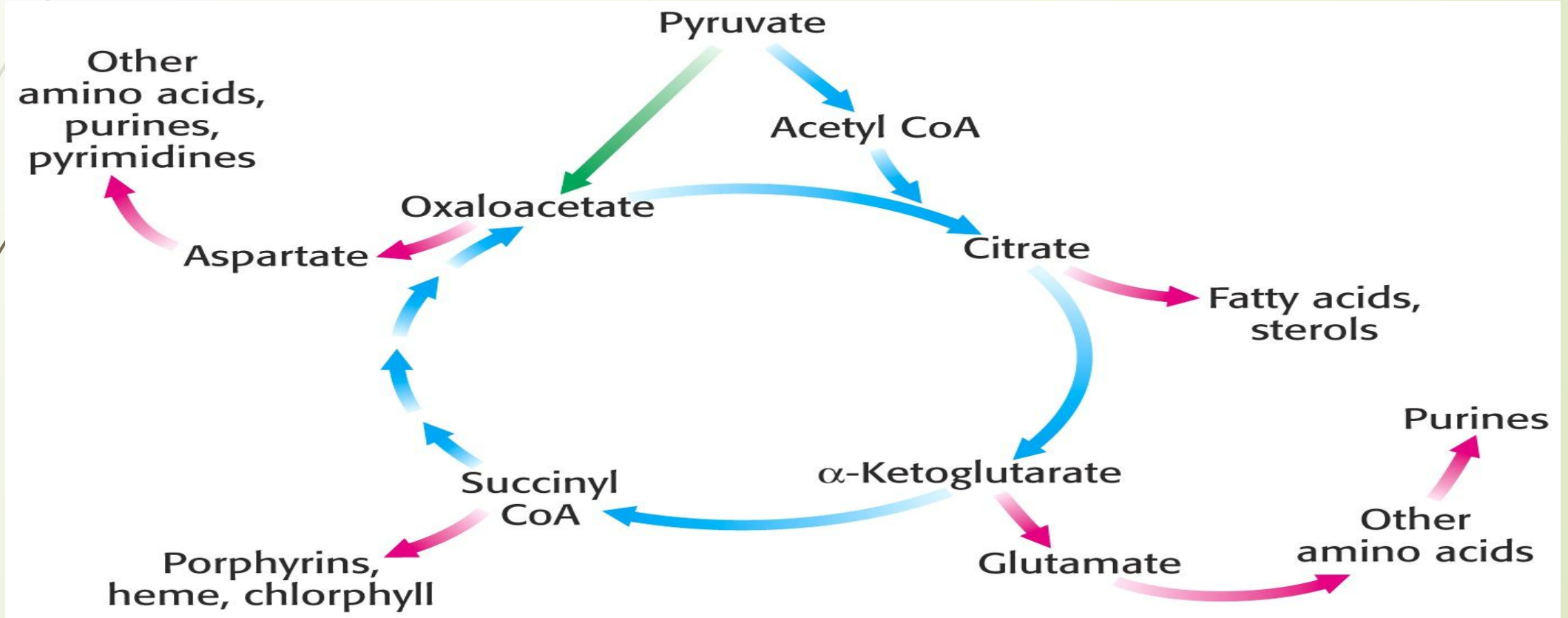
Bilan énergétique de l'oxydation complète d'une molécule de Glucose

	NADH	FADH ₂	ATP
Cytoplasm			
Glucose → glucose 6-phosphate			-1
Fructose 6-phosphate → fructose 1,6-bisphosphate			-1
Glyceraldehyde 3-phosphate → glycerate 1,3-bisphosphate	+2		
Glycerate 1,3-bisphosphate → glycerate 3-phosphate			+2
Phosphoenolpyruvate → pyruvate			+2
Mitochondria			
Pyruvate → acetyl CoA	+2		
TCA cycle			
Oxidation of isocitrate, α-ketoglutarate, and malate	+6		
Oxidation of succinate		+2	
GDP → GTP			+2
Oxidative Phosphorylation			
2 NADH from glycolysis			+6 (4) ^b
2 NADH from pyruvate → acetyl CoA			+6
6 NADH from TCA cycle			+18
2 FADH ₂ from TCA cycle			+4
Total ATP			+38 (36)

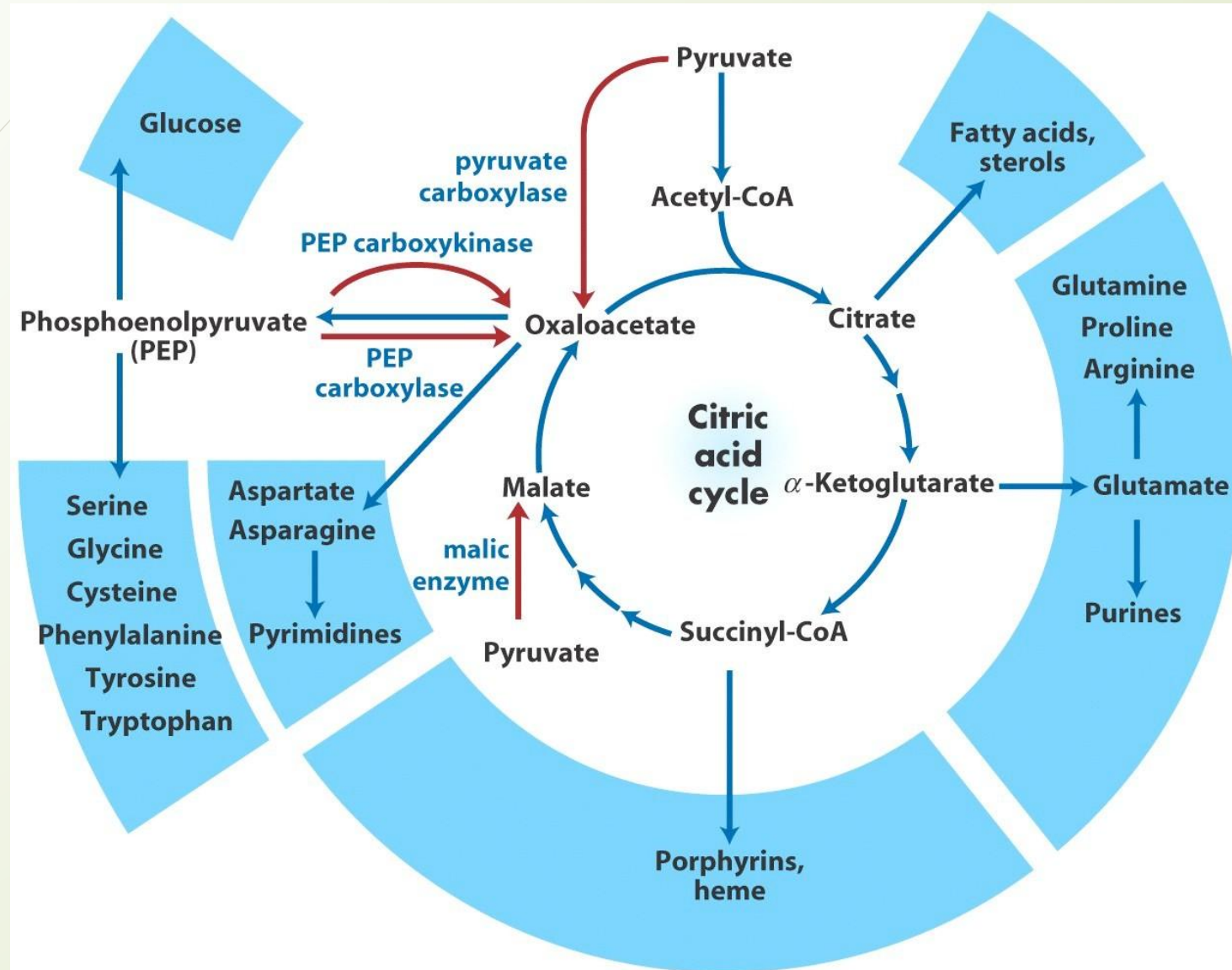
- 
- 
- **38 molécules d'ATP** sont produites par molécule de Glucose ceci si les deux NADH, H^+ cytosoliques sont transportés dans la mitochondrie par la navette **malate/aspartate**
 - dans le cas où ils sont transportés par la navette du **glycérol 3 phosphate** il y a production de **36 molécules d'ATP** par molécule de glucose .

7. Les réactions anaplérotiques du cycle de Krebs

En plus de son rôle majeur dans la production d'énergie les intermédiaires du cycle servent de précurseurs de biosynthèse a un très grand nombre de produits (voie amphibolique) .



Le cycle de l'acide citrique : source de précurseurs






Conclusion :

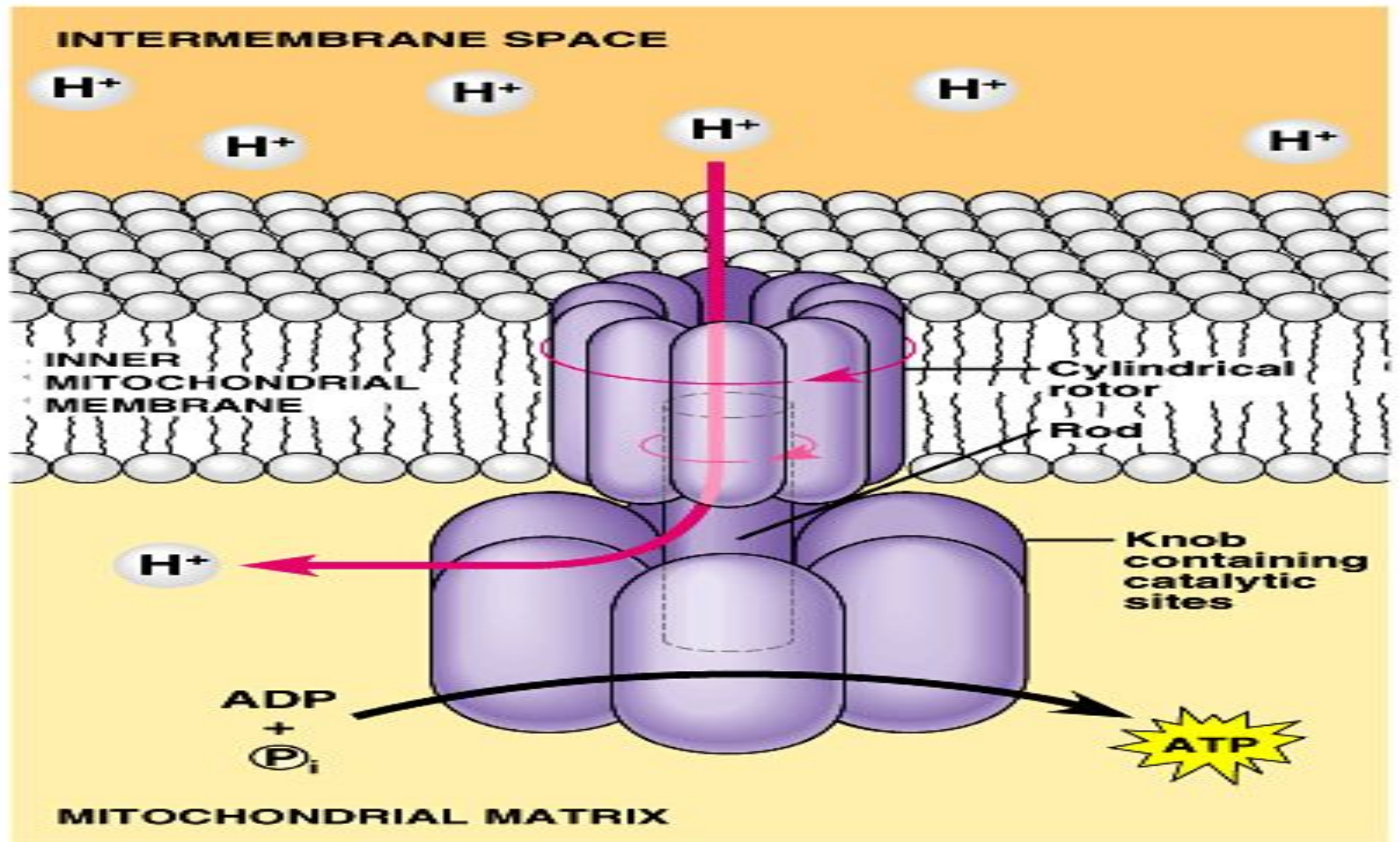
En dehors de son rôle dans le métabolisme énergétique ; la voie du cycle de Krebs est au centre du **métabolisme intermédiaire** :

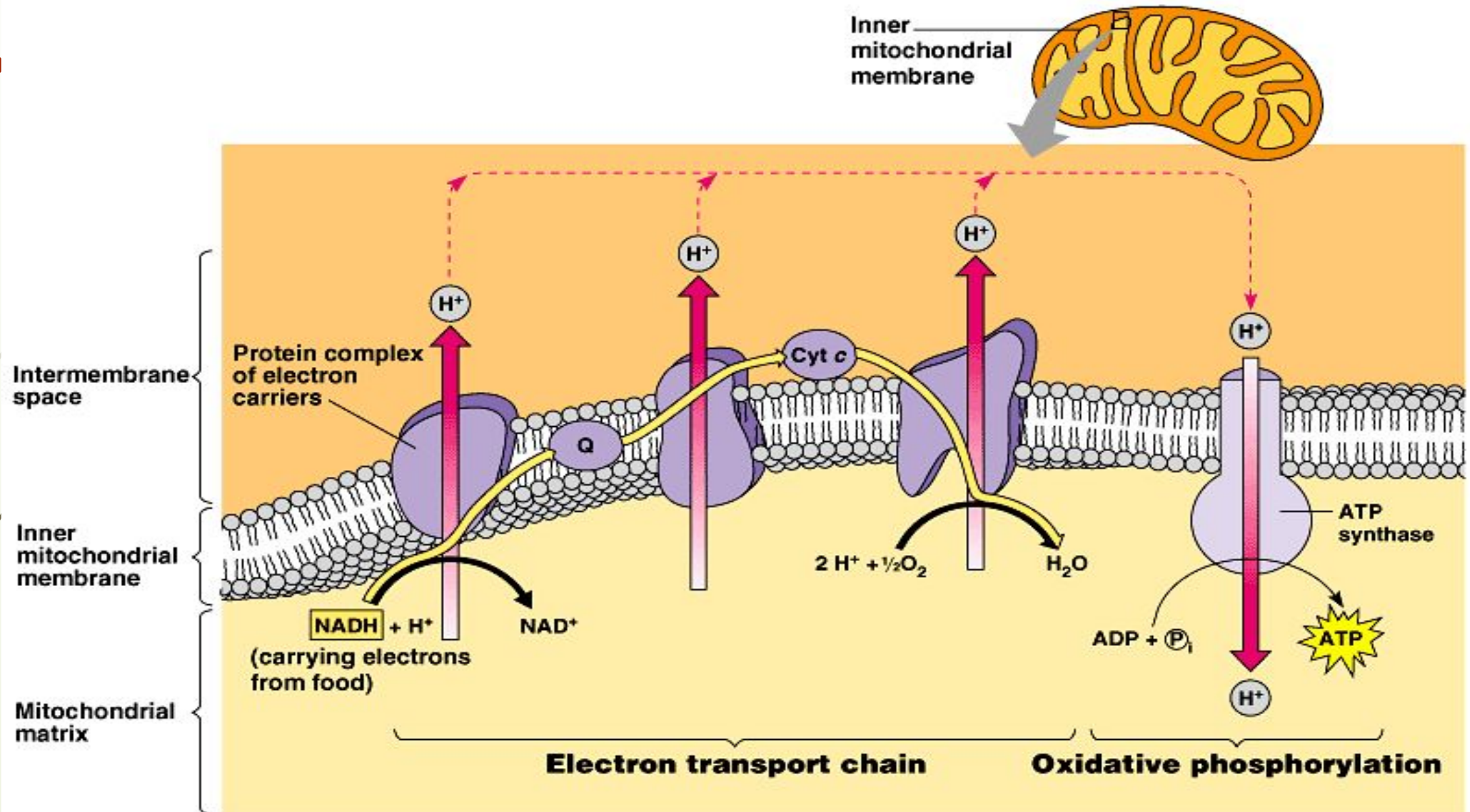
Dans **d'autres circonstances** des intermédiaires quittent le cycle pour être utilisés comme précurseurs dans un certain nombre de voies de biosynthèses .

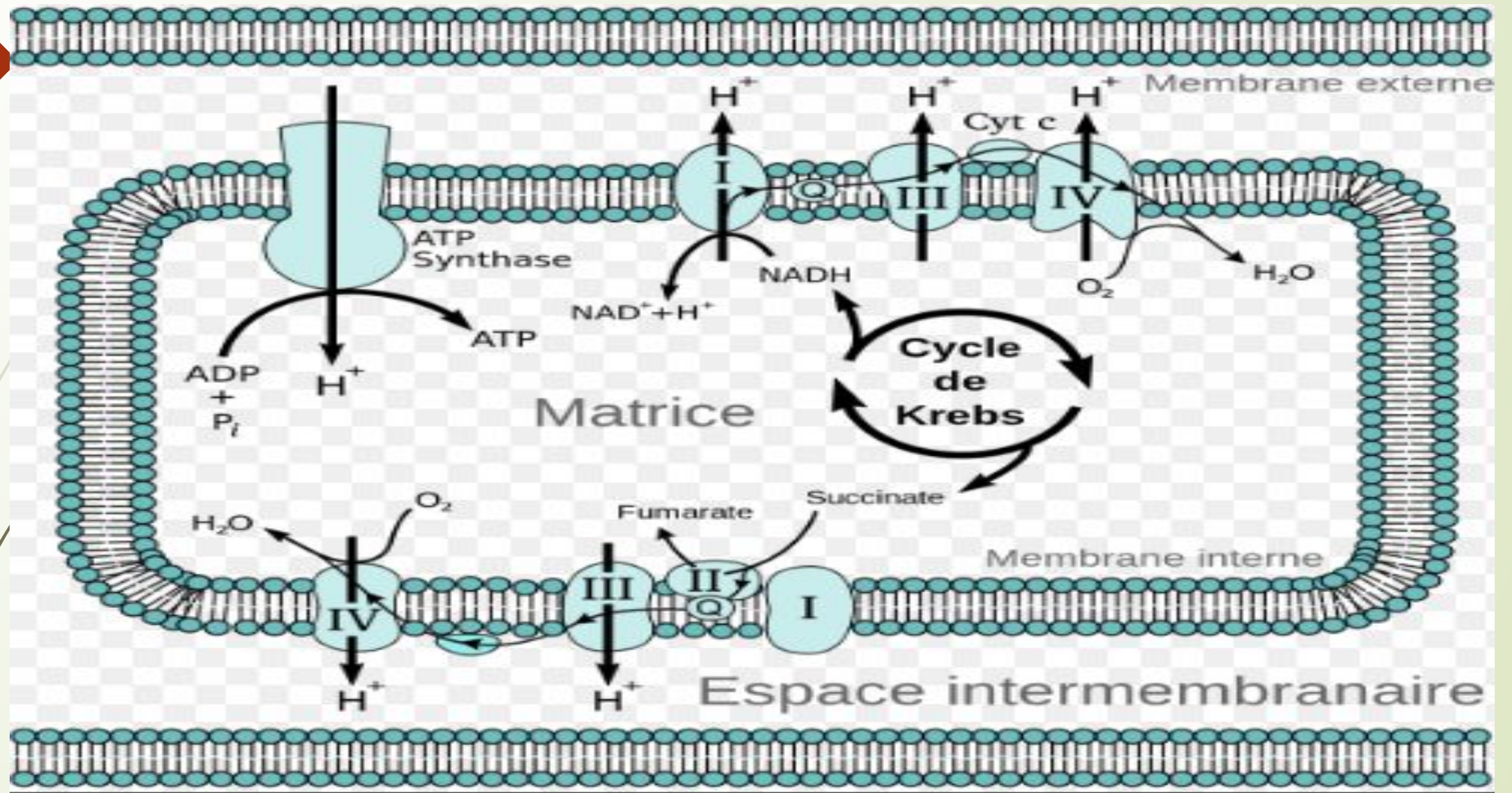


La phosphorylation oxydative et la chaine respiratoire

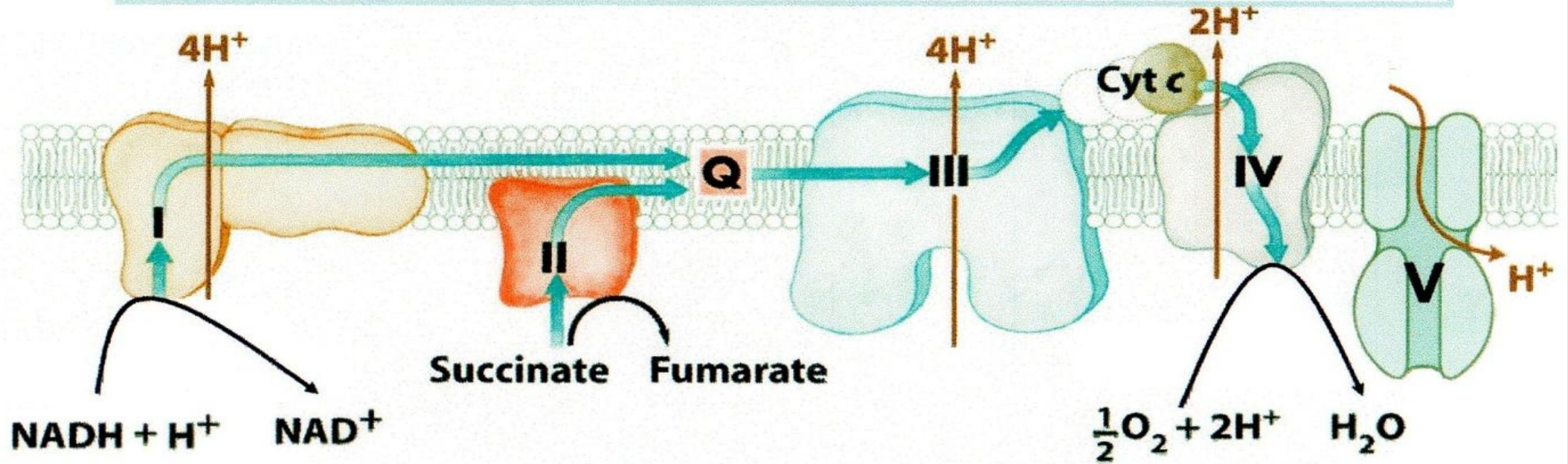
- La phosphorylation oxydative est un mécanisme biochimique par l'intermédiaire duquel l'énergie libérée au cours du transfert des électrons dans les chaines d'oxydoréduction mitochondriales, est utilisée pour la phosphorylation de l'adénosine-diphosphate (ADP) en adénosine-triphosphate (ATP)
- d'un substrat, le NADH ou le FADH₂, réalisée au niveau d'une chaîne de transport d'électrons dite chaîne respiratoire







IV. Composition de la chaîne respiratoire



Complexe I : NADH - ubiquinone réductase

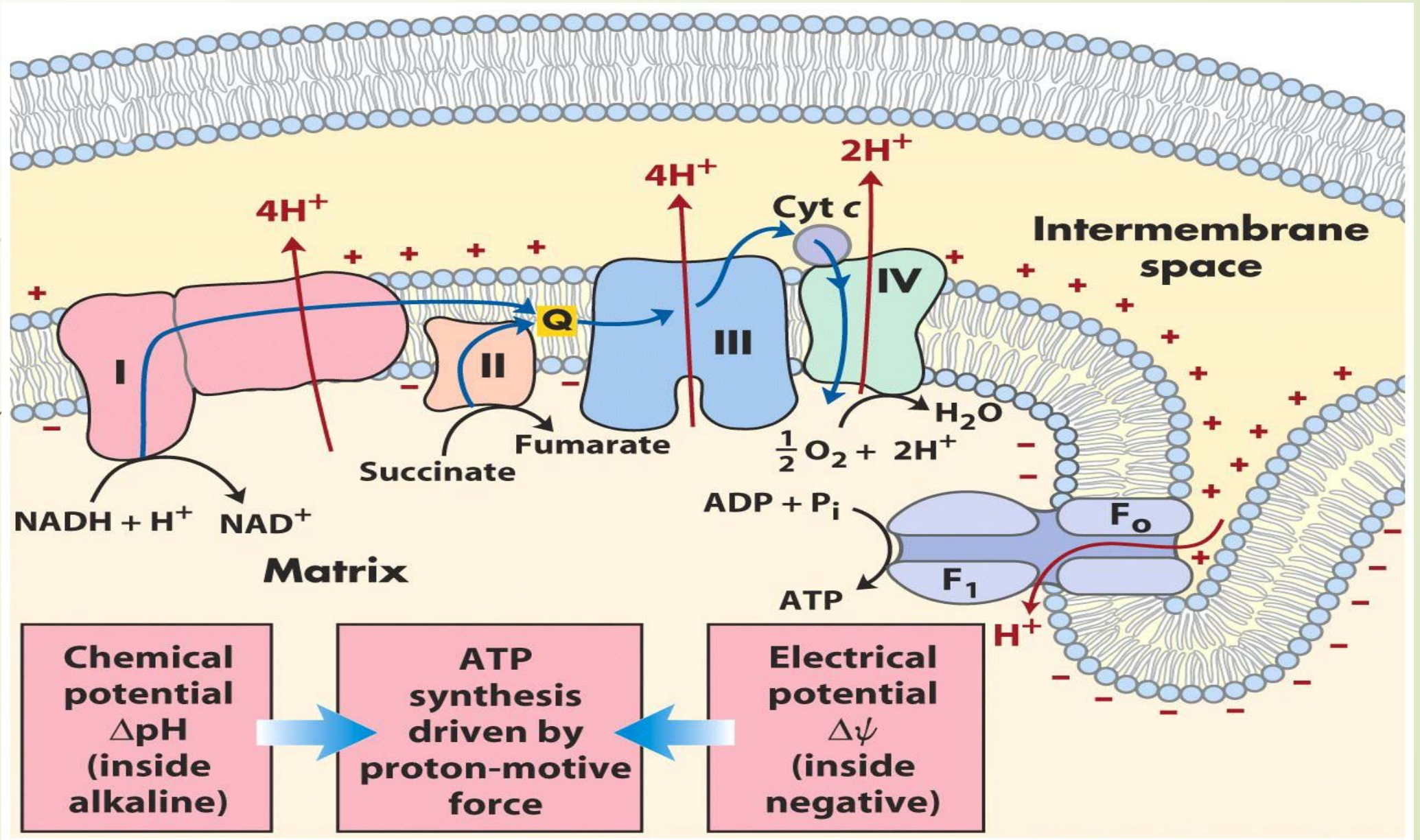
Complexe II : succinate - ubiquinone réductase

Q : Coenzyme Q = Ubiquinone

Complexe III : Ubiquinol - cytochrome c réductase

Complexe IV : Cytochrome c oxydase

Complexe V : ATPase / ATP synthase



MECANISMES DE LA PHOSPHORYLATION OXYDATIVE

- Trois théories ont retenu l'attention au cours des dernières années concernant le mécanisme des phosphorylations oxydatives**
- La théorie chimique**
- L'hypothèse conformationnelle**
- La théorie chimi-osmotique**



a/ La théorie chimique

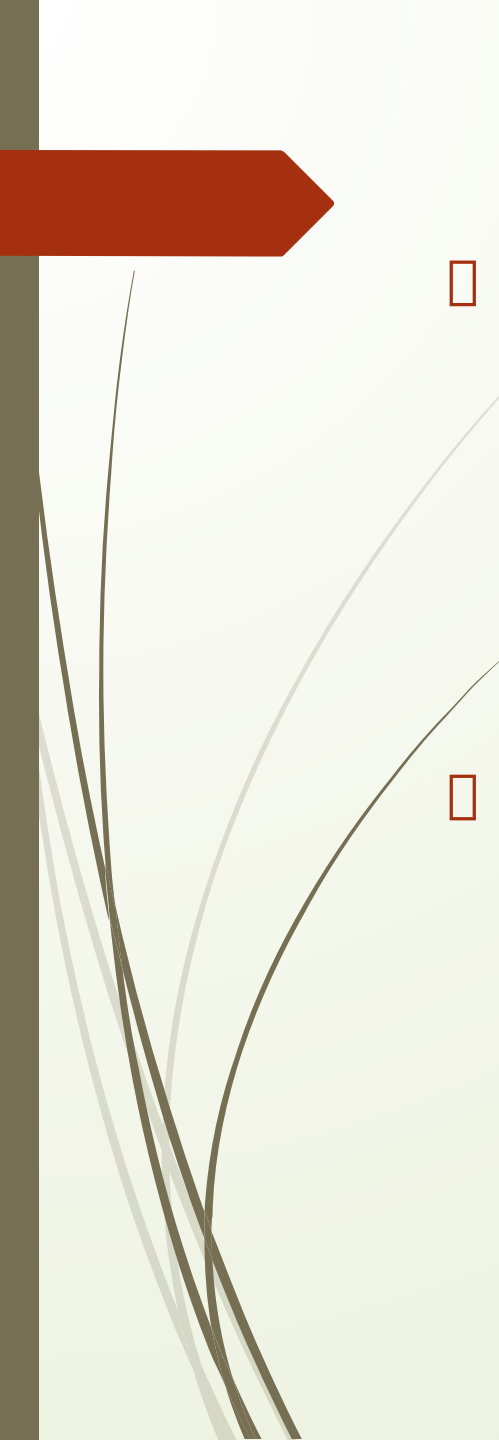
- Proposée par Slater en 1953, cette théorie postule l'existence **d'un intermédiaire hypothétique X** ayant un potentiel élevé, capable de céder secondairement son énergie pour synthétiser de l'ATP à partir de l'ADP.
- Le bilan général est évidemment correct mais, malgré deux décades de travaux, aucun intermédiaire chimique à haut potentiel d'hydrolyse n'a été isolé.

b/ L'hypothèse conformationnelle

- **Imaginée** initialement par Boyer, cette hypothèse n'est en fait qu'une variante de la précédente dans la mesure où elle postule que le fonctionnement de la chaîne respiratoire induit un changement de conformation transitoire du complexe ATP.ase- ATP.synthétase, avec une libération secondaire d'énergie lors du retour à l'état stable, cette énergie s'accumule sous la forme d'ATP.

c/ La théorie chimio-osmotique

- Proposée par **Mitchell en 1961**, postule que l'énergie d'oxydation des constituants dans la chaîne respiratoire **génère des ions hydrogène** qui sont expulsés dans **la membrane interne**.
- **La différence de potentiel électrochimique** résultant de la distribution asymétrique des ions hydrogène est utilisée pour faire fonctionner le mécanisme responsable de la **formation de l'ATP**.

- 
- Lorsque la chaîne respiratoire fonctionne le gradient de protons pour être suffisant devrait accumuler une **concentration de protons 25 fois** plus forte dans l'espace inter membranaire que dans la matrice, soit un **pH de 6,2** dans l'espace inter membranaire contre 7,6 dans la matrice.
 - Il existe aussi un **gradient d'électrons**, c'est à dire une différence de potentiel (environ 120 mv) entre les deux faces de la membrane

