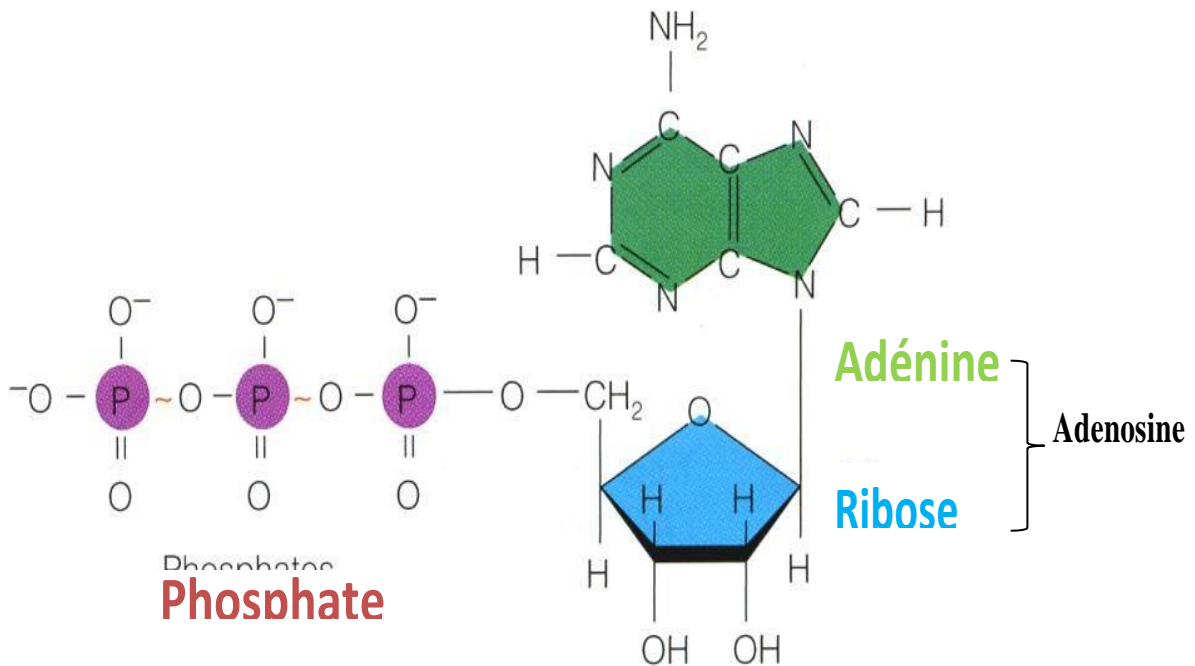
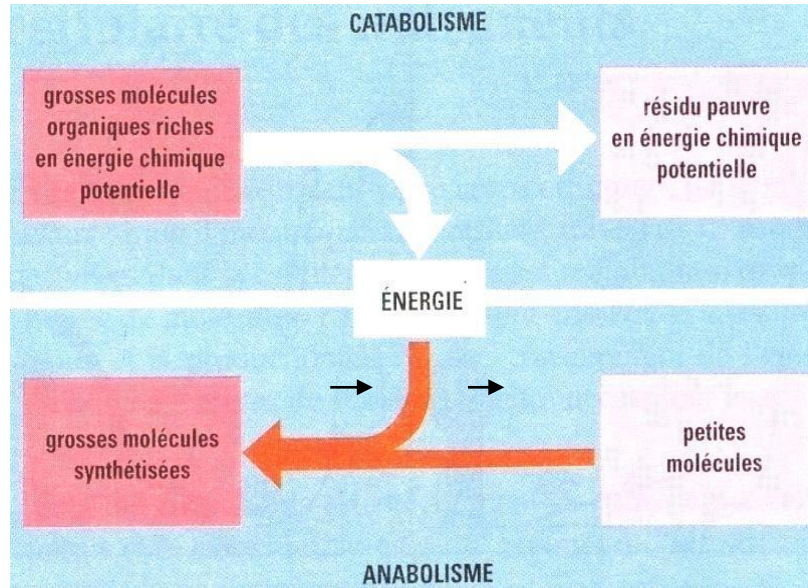


## ENERGETIQUE CELLULAIRE : ATP.

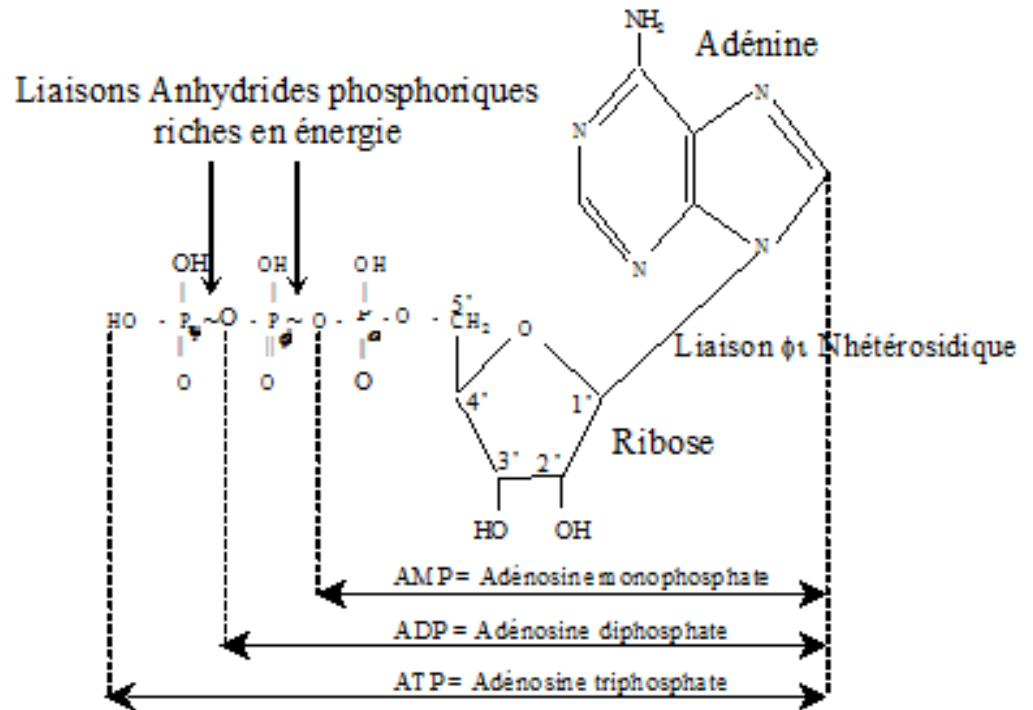
- Anabolisme:réactions endergoniques
- Catabolisme:réactions exergoniques



ATP=Adénosine-P~P~P énergétique de la liaison.

~:Symbole utilisé pour matérialiser l'intérêt

**L'ATP**



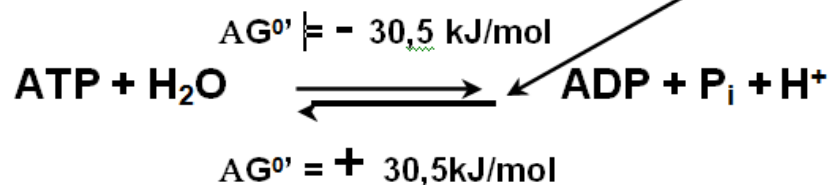
- ATP (10<sup>9</sup> moles/ cellule) = forme de stockage et de transport énergétique de la cellule
- Deux liaisons riches en énergie
- Durée de vie très brève (1 min) : renouvellement rapide
- Consommation au cours d'un exercice violent : 0,5 kg/ min

**ATP = source d'énergie**

L'ATP est une source d'énergie :

- soit par hydrolyse d'une liaison anhydride d'acide
- soit par transfert d'énergie dans une liaison - P

Chaque réaction est irréversible

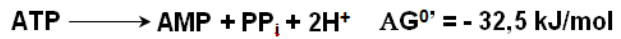
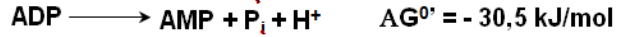
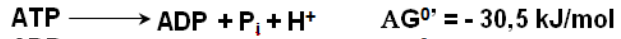
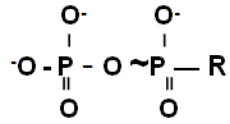


[ATP] + [ADP] = constante,  
 mais le rapport ATP/ ADP varie en fonction de l'état énergétique de la cellule

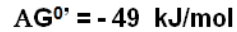
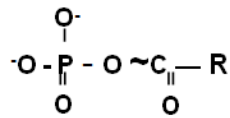
## Les 4 types de liaisons riches en énergie = Liaisons à haut potentiel d'hydrolyse

Leur hydrolyse est très exergonique : < - 25 kJ/mol

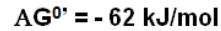
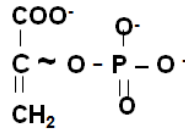
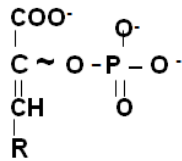
### 1 - Liaison anhydride phosphorique : ATP



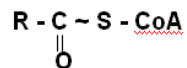
### 2 - Liaison anhydride d'acide : 1,3 bis phosphoglycérate



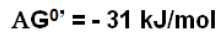
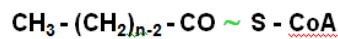
### 3 - Liaison énol phosphate : Phosphoénol pyruvate (PEP)



### 4 - Liaison thioester : Acétyl CoA



Acyl CoA



**Energies libres standard de l'hydrolyse de composés phosphorylés  
et de l'acétyl-coenzyme A**

Liaison riche en énergie si  $\Delta G^{\circ} < - 25 \text{ kJ/mol}$

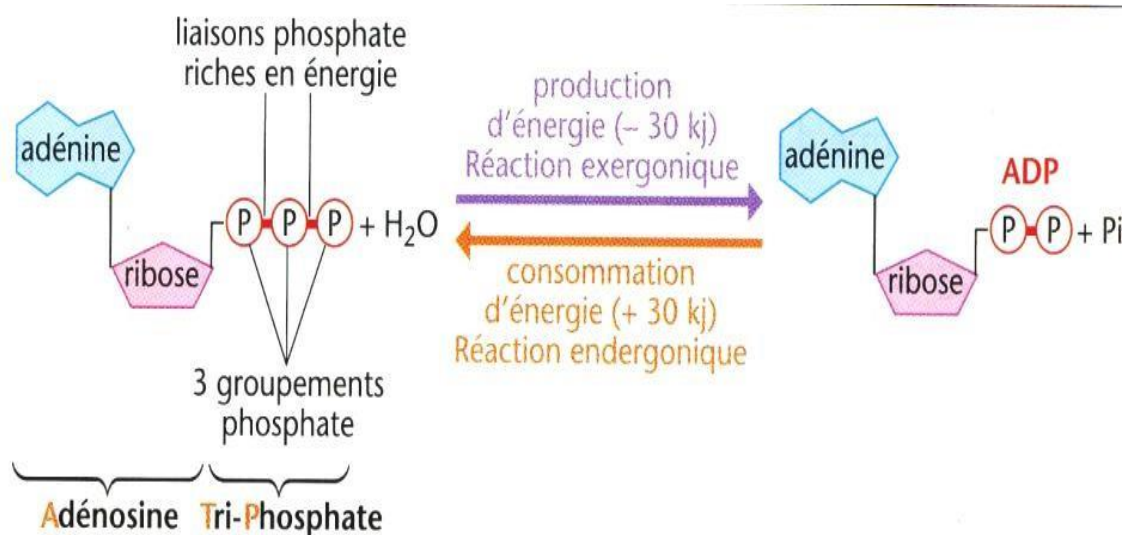
	$\Delta G^{\circ}$ kJ/mol	
<b>Phosphoénolpyruvate</b>	-61,9	<b>Riche</b>
<b>1,3-Bisphosphoglycérate</b> ( $\square$ 3-Phosphoglycérate + $P_i$ ) -	-43,0	
<b>49,3 Créatine phosphate</b>	-33,4	
<b>PPi</b> ( $\square$ 2 $P_i$ )	-32,2	
<b>ATP</b> ( $\square$ AMP + $P_i$ )	-31,4	
<b>Acétyl-CoA</b>	-30,5	
<b>ADP</b> ( $\square$ AMP + $P_i$ )	-30,5	
<b>ATP</b> ( $\square$ ADP + $P_i$ )	-20,9	
<b>Glucose-1-phosphate</b>	-15,9	
<b>Fructose-6-phosphate</b>	-14,2	
<b>AMP</b> ( $\square$ Adénosine + $P_i$ )	-13,8	
<b>Glucose-6-phosphate</b>	- 9,2	

### ROLE DE L'ATP

- L'hydrolyse de l'ATP en ADP fournit l'énergie cellulaire (30 kJ)



- La phosphorylation de l'ADP permet la synthèse d'ATP et est couplée à une réaction exergonique (catabolisme du glucose par exemple)



L'ATP est utilisé dans tous les processus cellulaires. nécessitant de l'énergie.

#### L'ATP ou adénosine triphosphate.

Adénine-ribose-phosphate-phosphate-phosphate ATP = Adénosine P~P~P

~: liaison riche en énergie.

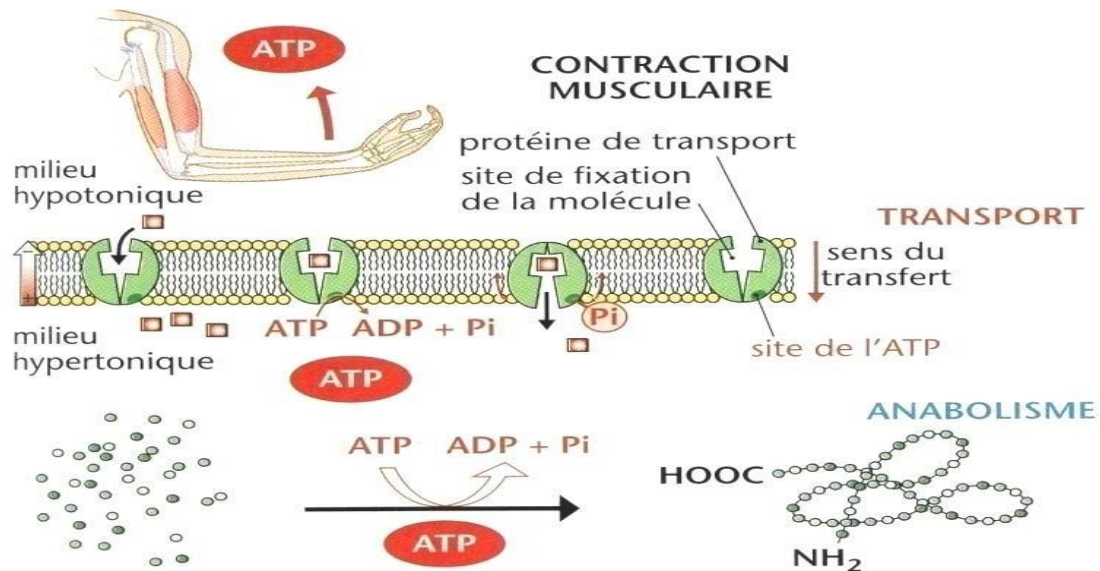
L'hydrolyse de l'ATP en ADP fournit l'énergie cellulaire (30 kJ). La phosphorylation de l'ADP permet la synthèse d'ATP.



Le sang distribue les nutriments aux différents organes. Les nutriments sont utilisés pour fournir aux cellules :

- De l'énergie, c'est surtout le cas du glucose qui est catabolisé (dégradé) pour la formation d'ATP. Le catabolisme est un ensemble de **réactions exergoniques** (qui libèrent de l'énergie)
- De la matière. Les cellules synthétisent des molécules. Ces **réactions** sont **endergoniques** (qui consomment de l'énergie (ATP) et constituent l'anabolisme.

### SYNTHÈSE D'ATP = CATABOLISME DU GLUCOSE



### Plusieurs étapes sont nécessaires à la dégradation du glucose:

Étapes de la dégradation incomplète du glucose en anaérobiose: fermentation		Étapes de la dégradation complète du glucose en aérobiose: respiration cellulaire	
Noms des étapes	Localisation cellulaire	Nom des étapes	Localisation cellulaire
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Glycolyse</li> <li>➤ Fermentation lactique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cytoplasme</li> <li>Cytoplasme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Glycolyse</li> <li>➤ Cycle de Krebs</li> <li>➤ Phosphorylation oxydative</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cytoplasme</li> <li>Matrice mitochondriale</li> <li>Membrane interne des mitochondries</li> </ul>

## 1 - Notions d'oxydation et de réduction

### Oxydation

Gain d'oxygène  
Perte d'hydrogène  
Perte d'électrons

### Réduction

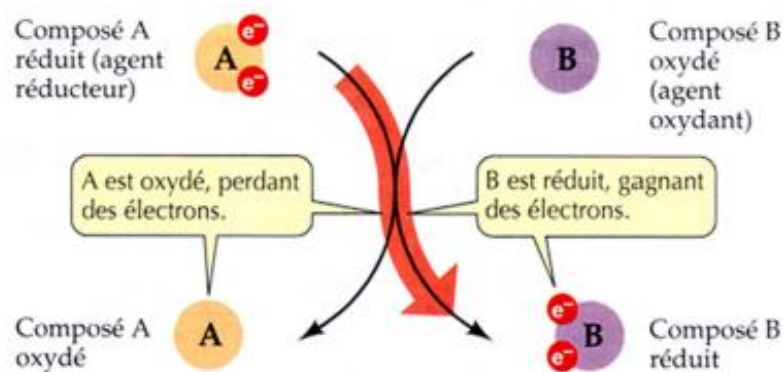
Perte d'oxygène  
Gain d'hydrogène  
Gain d'électrons

## 2 - Réaction d'oxydo-réduction

Dans une réaction d'oxydo-réduction il y a un couple d'oxydo-réduction constitué de 2 demi-réactions qui sont couplées et réversibles avec:

- un réducteur qui fournit des  $H^+$  (et des électrons) et s'oxyde
- un oxydant qui capte des  $H^+$  (et des électrons) et se réduit

## Oxydation et réduction



L'oxydation et la réduction sont couplées.

Un composé A est oxydé, et un composé B est réduit dans une réaction d'oxydo-réduction. Dans le processus, A perd des électrons et B en gagne.

# 4 types de transfert d'électrons pour le vivant

## 1 Transfert direct sous forme d'électrons :

le couple redox  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  peut transférer un électron au couple  $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$



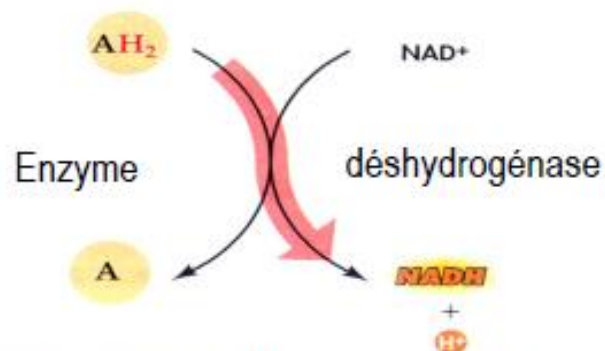
## 2 Transfert sous forme d'atomes d'hydrogènes

hydrogène = un proton + un électron



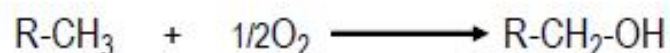
## 3 Transfert sous forme d'un ion hydrure

hydrure = un proton et 2 électrons



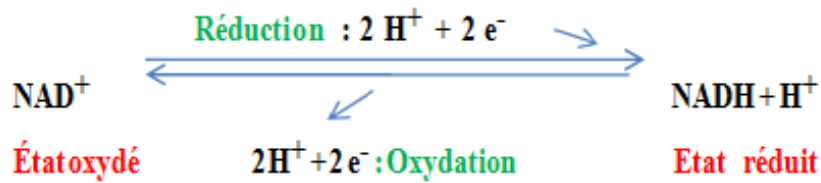
## 4 Transfert sous forme d'incorporation d'oxygène (combustion)

oxydation d'un glucide pour donner un alcool



**1<sup>o</sup> étape du catabolisme du glucose: La glycolyse localisation : cytoplasme**

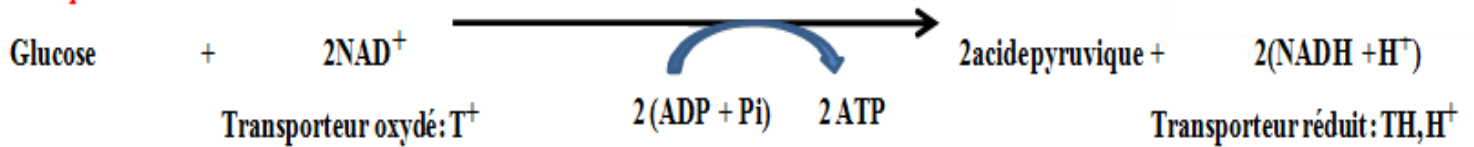
□ **NAD** = Transporteur de protons et d'électrons



□ **Bilan**

- 2 mol. d'acide pyruvique
- 2 mol. d'ATP
- 2 mol. de transporteurs réduits (NADH + H<sup>+</sup>)

□ **Equation bilan.**



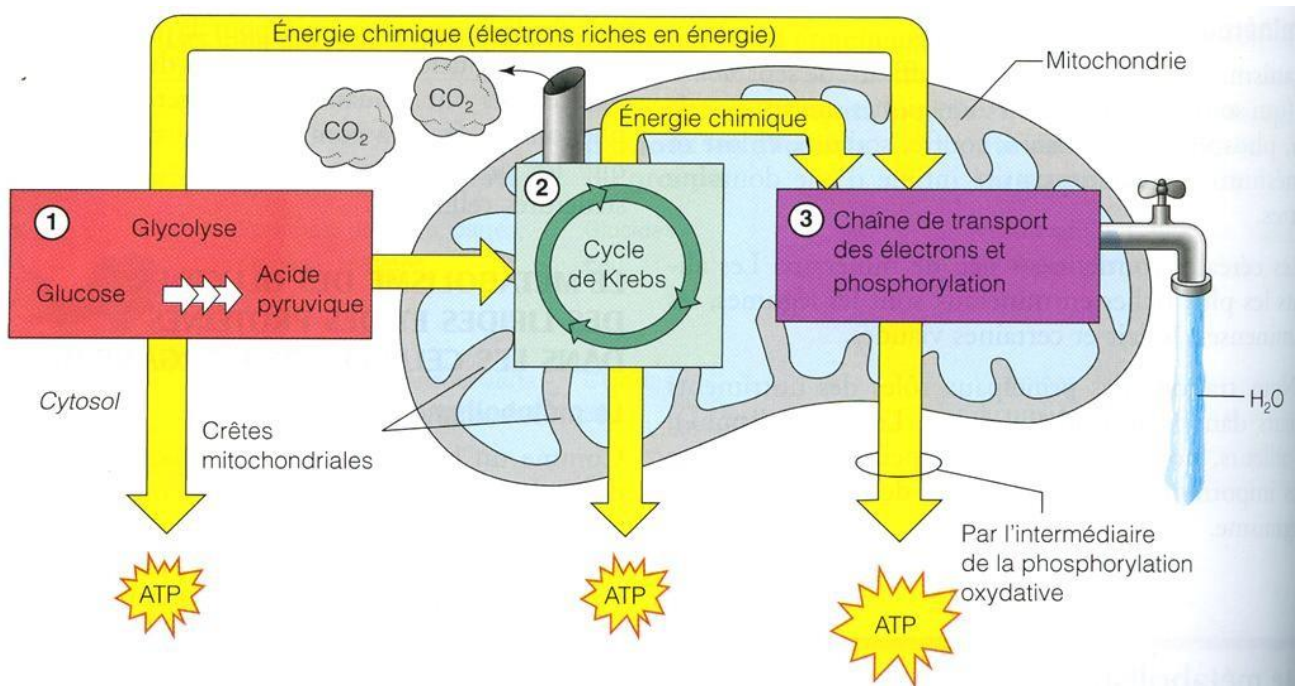




### 3<sup>o</sup>étapeducatabolismeduglucose:la phosphorylationoxydative

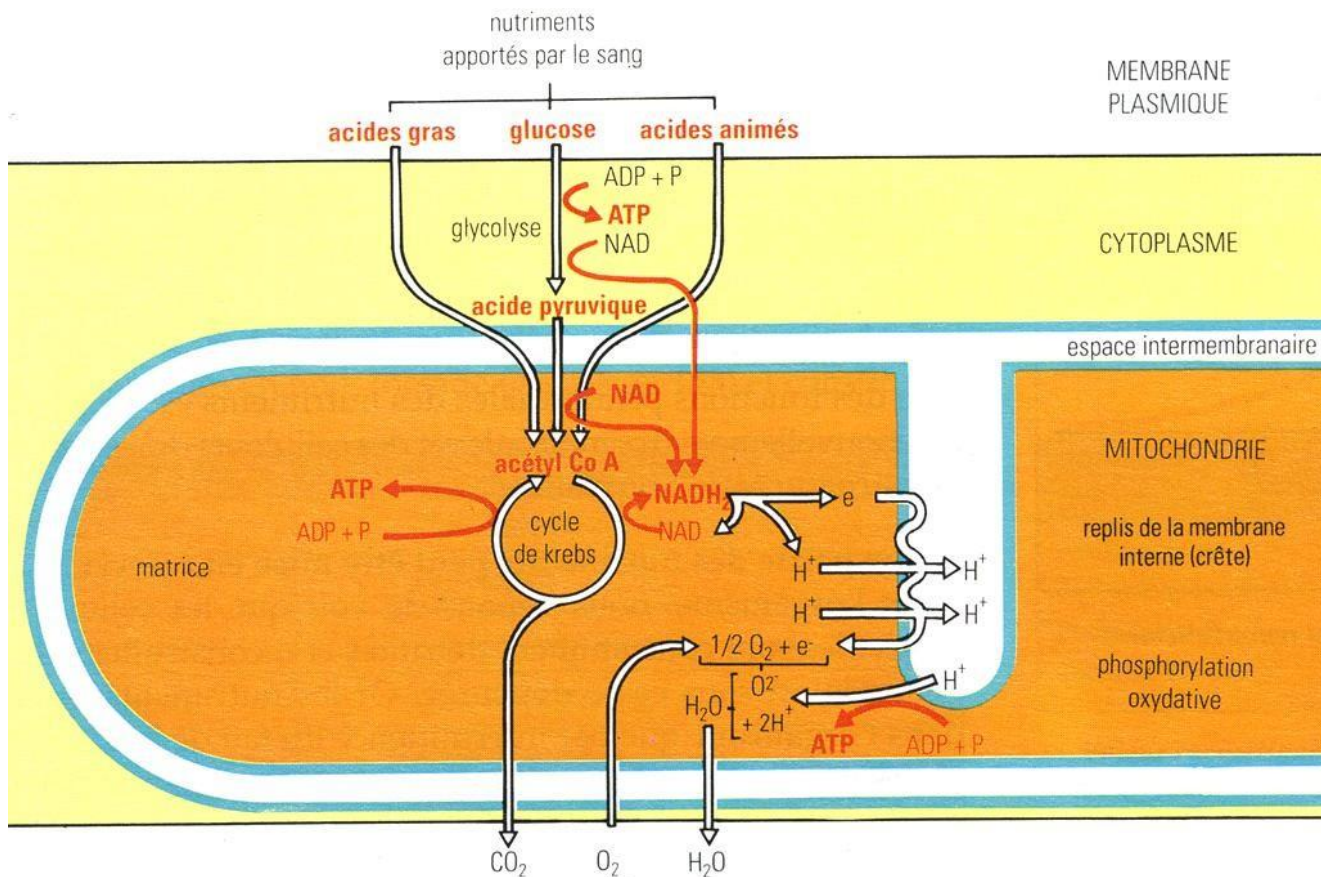
LetransfertdeH<sup>+</sup>del'espace inter-membranaireversla matrice mitochondriale se fait par les sphères pédonculéesce qui permet l'activationde l'ATPsynthétaseetdoncla formation d'ATP

### Bilanducatabolismeenaérobieeduglucose: 38 moléculesd'ATP



Nom des étapes	Localisation cellulaire	Bilan énergétique
<b>1 Glycolyse</b> • Glucose (C6) → 2 ac. Pyruvique (C3) • T <sup>+</sup> (transporteur oxydé) + 2H <sup>+</sup> + e <sup>-</sup> → TH, H <sup>+</sup> (transporteur réduit) T = transporteur de protons et d'électrons ex : NAD • 2 ADP + Pi → ATP	Cytoplasme	36 ATP
<b>2 Cycle de Krebs</b> • Ac. Pyruvique (C3) + CoA → acétyl CoA (C2) + CO <sub>2</sub> • Acétyl CoA entre dans le cycle de Krebs: C2 + C4 → C6 ce qui aboutit à la formation : 1 ATP, CO <sub>2</sub> et de TH, H <sup>+</sup>	Matrice mitochondriale	
<b>3 Phosphorylation oxydative</b> • TH, H <sup>+</sup> → T <sup>+</sup> + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> (permet de régénérer les T à l'état oxydé) • O <sub>2</sub> + 4 H <sup>+</sup> + 4 e <sup>-</sup> → 2 H <sub>2</sub> O • ATP	Membrane interne des mitochondries (chaîne respiratoire)	

## Catabolisme des lipides et protéides et du glucose



## Organisation du transfert d'électrons entre les différents couple redox?

### Le potentiel Rédox (1)

- 1- Toute réaction d'oxydo-réduction est décomposée en 2 demi-réactions qui sont couplées et réversibles
- 2- Chaque demi-réaction est caractérisée par un potentiel standard d'oxydoréduction  $E^0$
- 3- On appelle oxydant la demi-réaction renfermant l'agent oxydant (qui capte des  $e^-$ )
- 4- On appelle réducteur la demi-réaction renfermant l'agent réducteur (qui libère des  $e^-$ )  
Exemple de couples :  $AH_2/A$  et  $BH_2/B$
- 5- Le potentiel rédox (ou potentiel de réduction)  $E^0$  d'un couple d'oxydo-réduction (ex :  $AH_2/A$  ou  $BH_2/B$ ) mesure son affinité pour les électrons.

## Le potentiel Rédox (2)

- Le potentiel rédox est une constante mesurée :
  - à 25°C
  - à pH 7
  - qui dépend de la concentration initiale des espèces oxydées et réduites.
- Mise en présence de 2 couples d'oxydo-réduction  $AH_2/A$  et  $BH_2/B$  :  
 le transfert des  $H^+$  d'un couple à l'autre dépend du potentiel rédox de chaque couple : il se fait du couple qui a le potentiel le plus bas vers celui qui a le potentiel le plus élevé
- Si le potentiel rédox du couple B est plus élevé que celui du couple A  
 $E_B > E_A$ :  
 B = l'oxydant = potentiel le plus élevé  
 A = le réducteur = potentiel le plus bas

$$\Delta E = E_B - E_A > 0, \text{ on aura :}$$

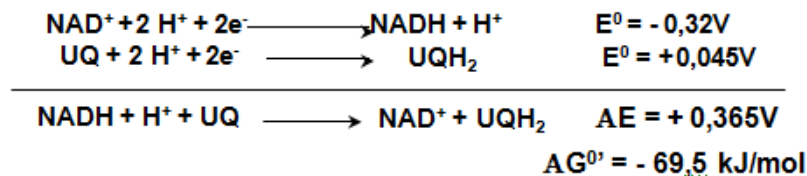


**Relation entre la différence de potentiel rédox  $\Delta E^{0'}$  et la variation d'énergie libre standard  $\Delta G^{0'}$**

$$\Delta G^{0'} = -nF\Delta E^{0'}$$

F = Constante de Faraday (96 kJ/volt/mole)  
 n = nombre d'e échangés dans la réaction

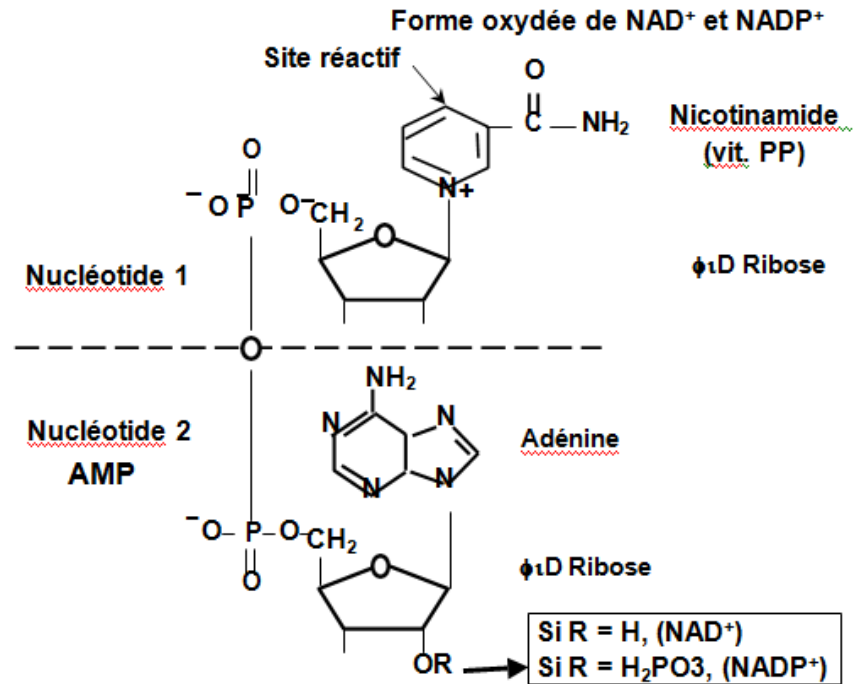
Exemple :



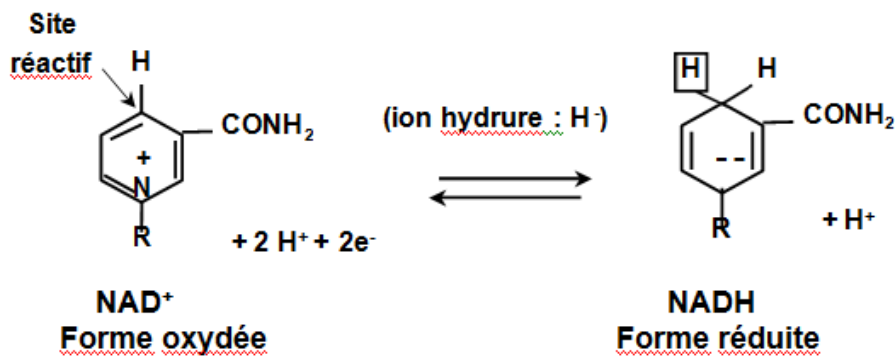
- Plus la différence entre les potentiels rédox est élevée, plus l'énergie libérée par la réaction d'oxydo-réduction est forte.

# TRANSPORTEURS D'ELECTRONS

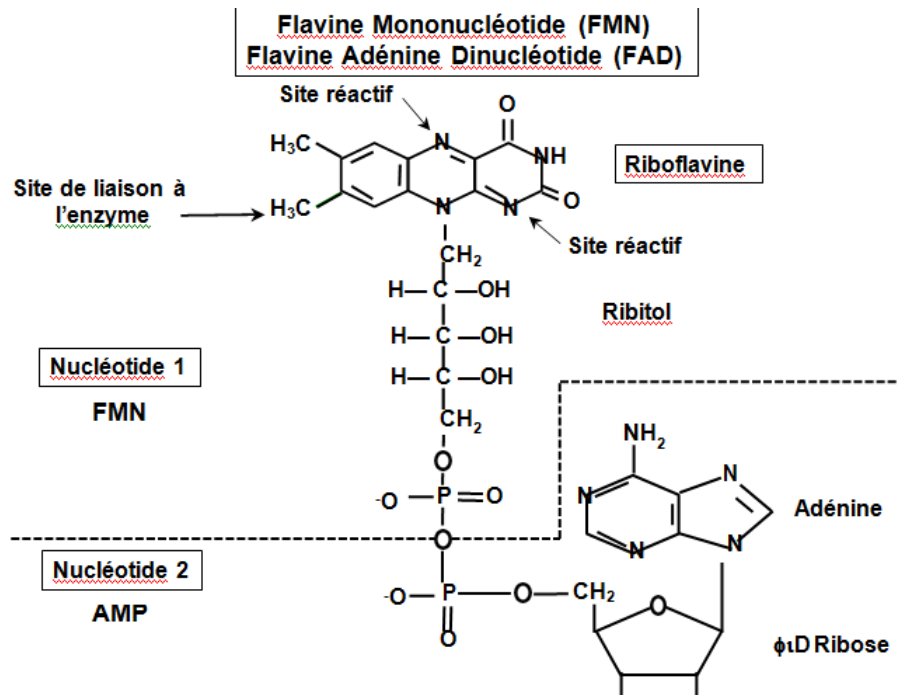
Nicotinamide Adénine Dinucléotide =  $\text{NAD}^+$   
 Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate =  $\text{NADP}^+$



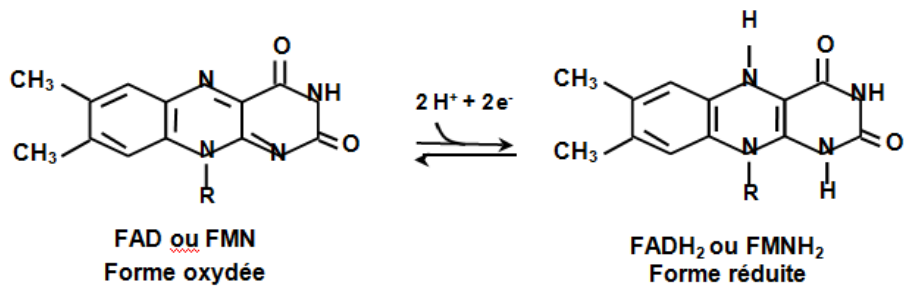
**$\text{NAD}^+$**   
 Coenzyme des déshydrogénases



- Le  $\text{NAD}^+$  est un coenzyme libre : sa liaison aux enzymes est réversible
- Caractéristiques : - ne traverse pas la membrane mitochondriale  
 - d'où 2 pools intracellulaires :  $\begin{cases} \text{cytosolique} \\ \text{mitochondrial} \end{cases}$



**FAD et FMN**  
**Coenzymes des déshydrogénases**

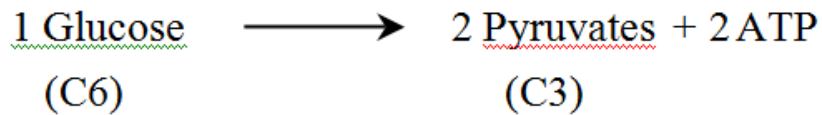


- **Caractéristiques** : – coenzymes liés à des flavoprotéines  
– enzymes présentes dans la membrane interne de la mitochondrie



## Glycolyse

- Voie de dégradation du Glucose en Pyruvate dans les cellules :



- Le Glucose a plusieurs origines :
  - Hydrolyse des osides alimentaires : glucose circulant
  - Glycogène hépatique et musculaire
  - Interconversion d'autres oses (fru, gal, man) en Glc

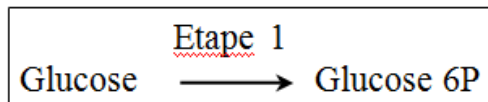
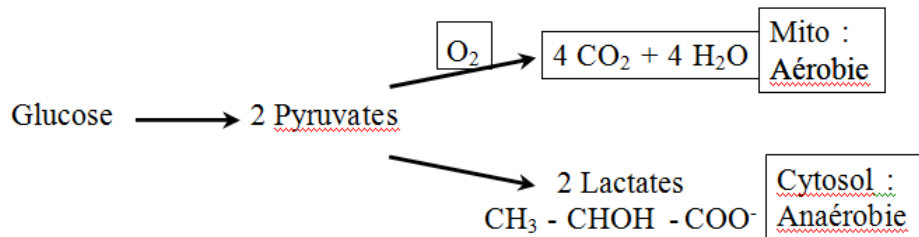
### Caractéristiques de la Glycolyse

- Voie anaérobie cytosolique
- 10 réactions enzymatiques divisées en 2 phases :
  - la phase préparatoire jusqu'à la 5ème étape incluse
  - la phase de restitution d'énergie de la 6ème étape à la fin
- Produit 2 ATP
- Toutes les étapes sont réversibles sauf 3 sur lesquelles se font les régulations



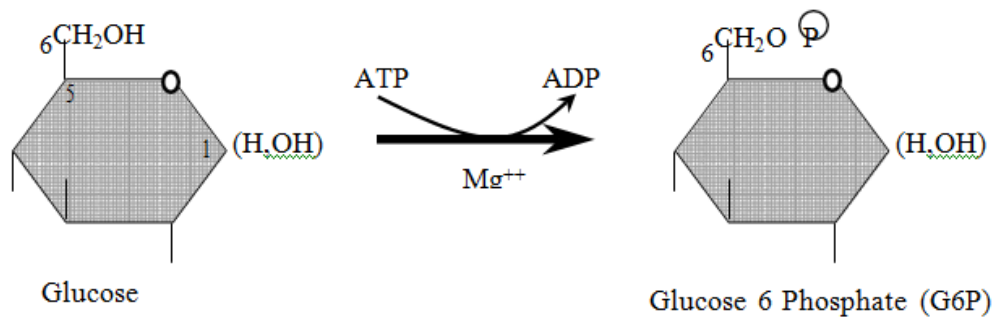
## Place de la glycolyse dans le métabolisme énergétique

- 1) En aérobie : mitochondrie  
les 2 Pyruvates formés à partir du Glc dans la glycolyse entrent dans le cycle de Krebs où ils sont dégradés en  $4 \text{ CO}_2 + 4 \text{ H}_2\text{O}$
- 2) En anaérobie : cytosol  
le Pyruvate est réduit en lactate  $\longrightarrow$  fermentation lactique



Phosphorylation du glucose : Hexokinase (HK)

- Réaction irréversible = très exergonique
- Enzyme ubiquitaire, non spécifique, forte affinité
- Enzyme Mg dépendant : Fixation du complexe ATP-Mg sur l'enzyme
- 1 ATP consommé
- Rétrocontrôle négatif par G6P

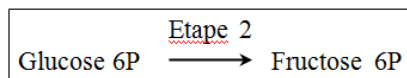


- Foie : Glucokinase, spécifique du Glc, faible affinité.

## La 1ère étape est essentielle

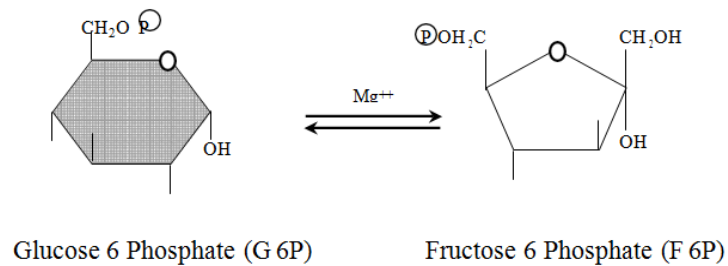
Pour être métabolisé, le Glc doit être phosphorylé en G 6P :

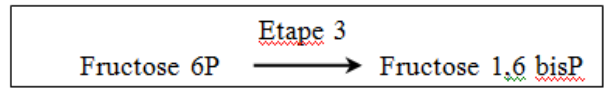
- le G 6P, fortement chargé, ne peut plus sortir de la cellule : il s'engage dans la glycolyse
- l'énergie est conservée
- les enzymes de la glycolyse (complexe avec  $Mg^{++}$ ) reconnaissent leurs substrats



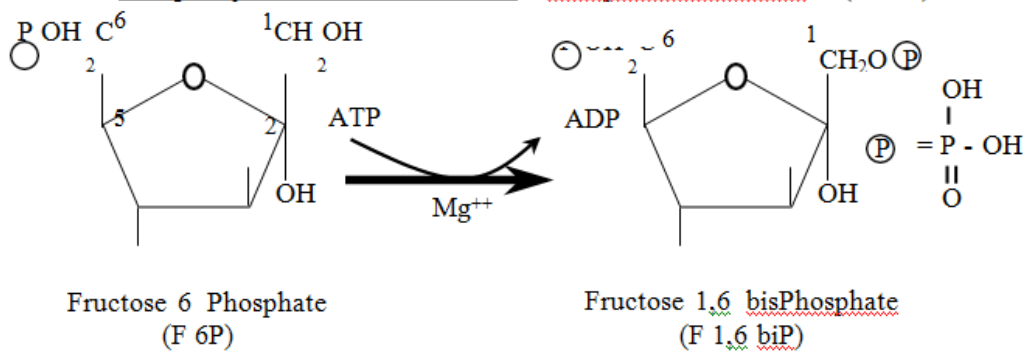
Isomérisation : Phospho Hexoisomérase

- Transformation d'un aldose en cétose
- Conduit du glucose pyranique au fructose furanique
- Réaction réversible

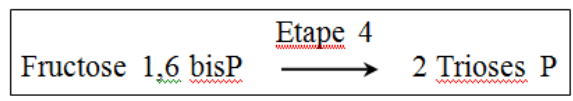




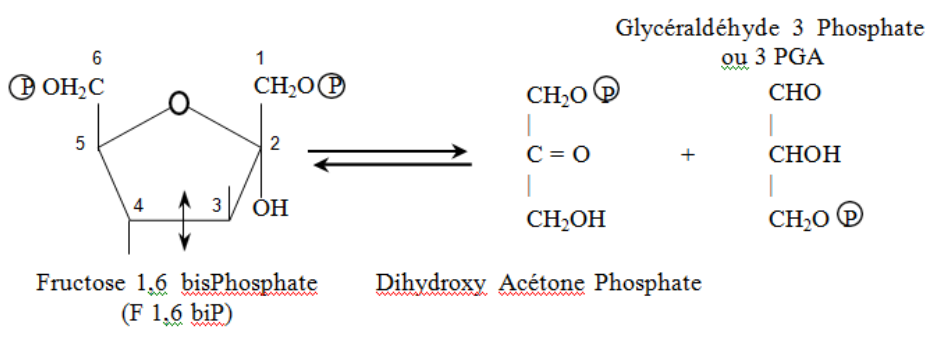
Phosphorylation du Fructose 6P : Phosphofructokinase 1 (PFK1)



- Réaction fortement exergonique = irréversible
- 1 ATP consommé
- PFK1 est une Enzyme clé :
  - sa vitesse est la plus lente de la glycolyse
  - étape limitante de la voie métabolique
  - sa régulation est étroite (ATP, AMP ...)
  - dépend du niveau énergétique de la cellule



Clivage du Fructose 1,6 bis P : Aldolase

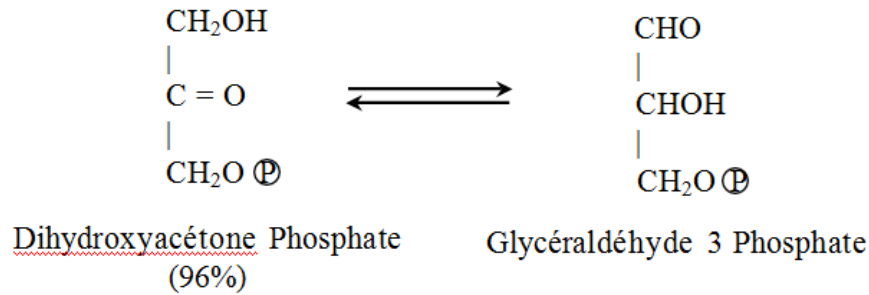


- Réaction très endergonique : possible car seul le Glycéraldéhyde 3P formé poursuit la glycolyse, ce qui déplace l'équilibre vers la droite : réaction réversible

Etape 5  
Isomérisation des Trioses P

Isomérisation : Triose Phosphate Isomérase

- Seul le Glycéraldéhyde-3P continue la glycolyse
- Sa dégradation continue dans la suite de la glycolyse déplace l'équilibre vers la droite : réaction réversible



Bilan de la phase

Une molécule de Glc entraîne :

- La consommation de 2 ATP  $\begin{array}{l} \swarrow \\ \searrow \end{array} \begin{array}{l} \text{Glu} \longrightarrow \text{Glu 6P} \\ \text{Fru 6P} \longrightarrow \text{Fru 1,6 bisP} \end{array}$
- La formation de 2 Glycéraldéhydes-3P + 2 ADP

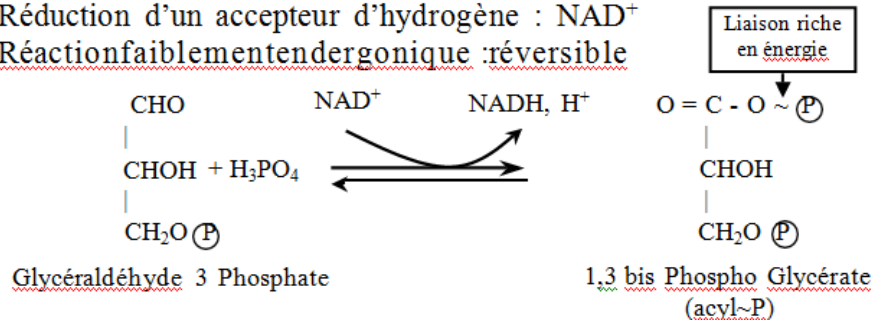
La phase préparatoire a un coût énergétique de 2 ATP

Phase de récupération d'énergie

Etape 6  
Oxydation du Glycéraldéhyde 3P

Déshydrogénation : Glycéraldéhyde-3P déshydrogénase (NAD<sup>+</sup>)  
(Oxydation)

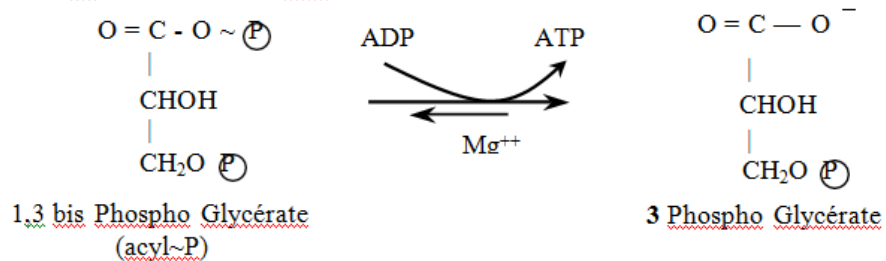
- C'est une oxydation phosphorylante
  - Oxydation de la fonction aldéhyde en acide (-COOH)
  - Puis phosphorylation de l'acide formé en acyl~P, anhydride d'acide riche en énergie
- Réduction d'un accepteur d'hydrogène : NAD<sup>+</sup>
- Réaction faiblement endergonique réversible



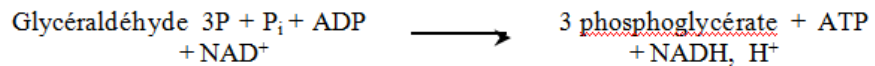
Etape 7  
Transfert du Phosphate sur un ADP

Phosphorylation d'un ADP : Phosphoglycérate kinase

- La liaison riche en énergie est récupérée sous forme d'ATP par transfert du phosphate de l'acyl~P formé sur ADP :

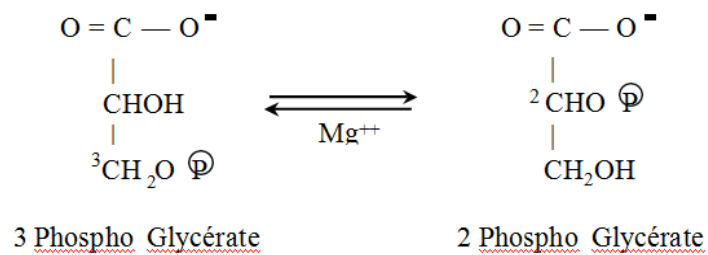


- Réaction très exergonique, mais couplée à l'étape précédente endergonique, elle devient réversible
- Bilan des réactions couplées 6 et 7 :



Etape 8  
Isomérisation du 3P glycérate en 2P glycérate

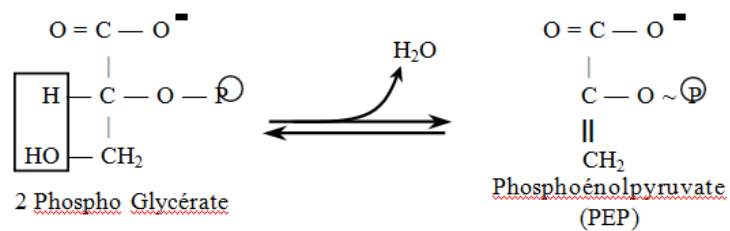
Déplacement d'un phosphate : Phosphoglycérate mutase



- Réaction faiblement endergonique, réversible

Etape 9  
Déshydratation du Phosphoglycérate en PEP

Déshydratation: Énolase

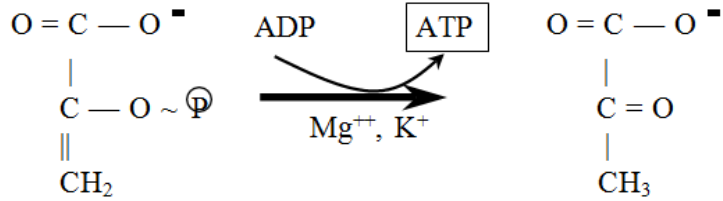


- Formation d'une liaison énol~P riche en énergie par élimination d'H<sub>2</sub>O  
( $\Delta G^0 = -61,9 \text{ kJ/mol}$ ,  $-17,6 \text{ kJ/mol}$  pour une liaison ester ordinaire)
- Réaction faiblement endergonique, réversible
- F<sup>-</sup> inhibe l'enzyme (intérêt : prélèvement de sang pour dosage glycémie)

Etape 10  
Récupération de l'énergie du PEP

Phosphorylation d'un ADP : Pyruvate kinase

- Transfert du phosphate : formation d'un ATP conservation de 30,5 kJ/mol



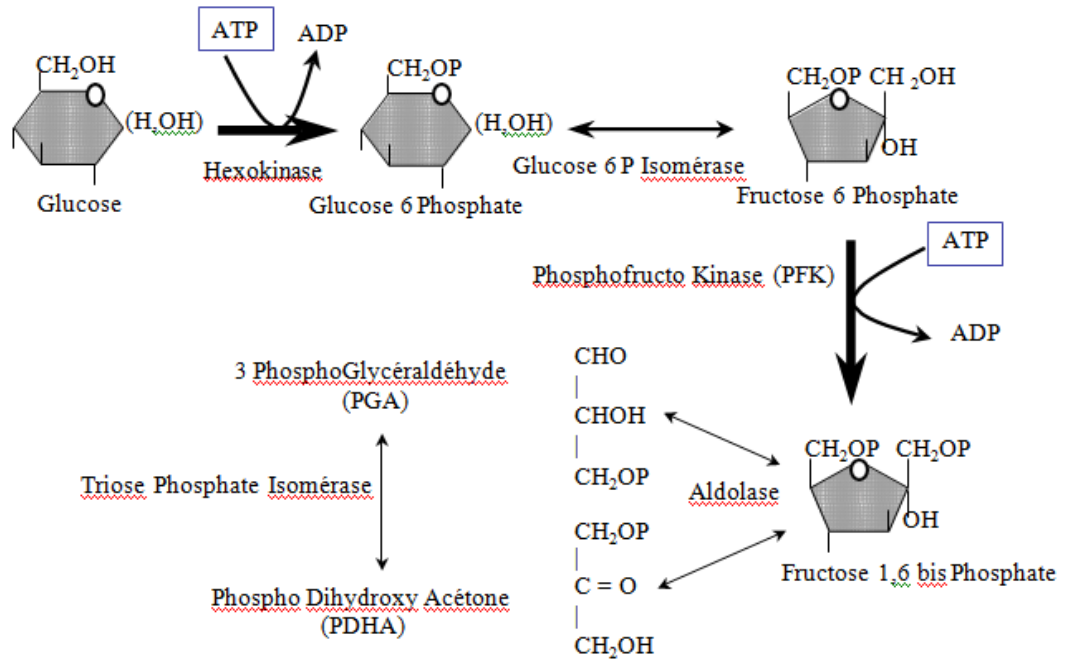
Phosphoénolpyruvate (PEP)

Pyruvate

- Réaction très exergonique
- Réaction irréversible
- Enzyme très importante dans la régulation du métabolisme

Schéma de la glycolyse (1)

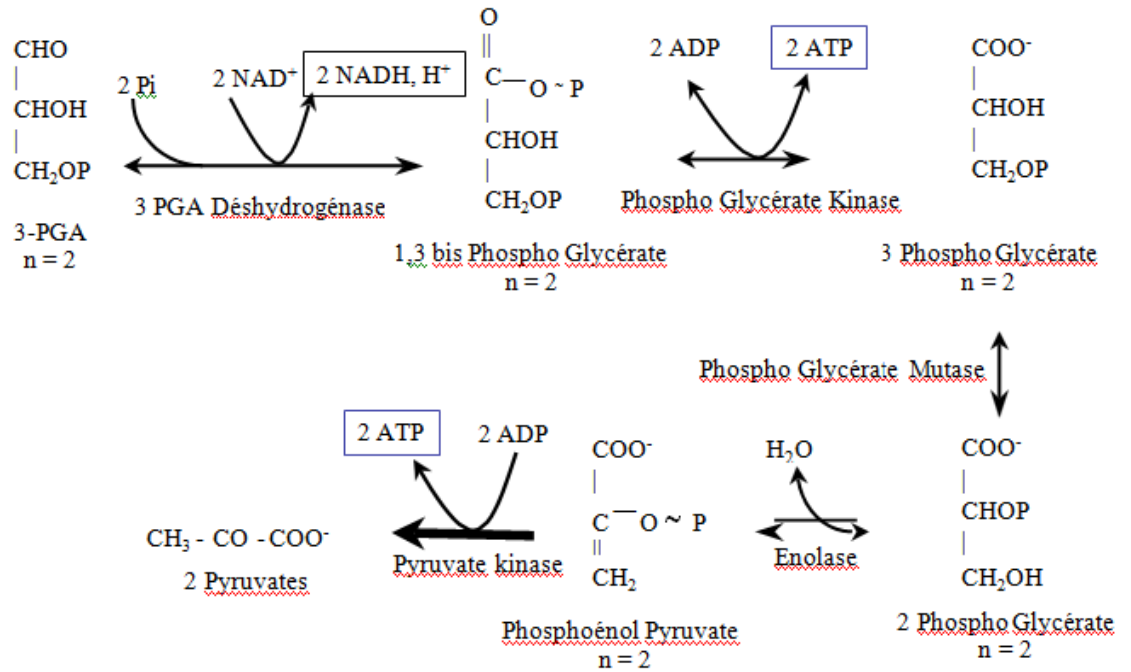
- 1 - Phase de préparation : activation
- 2 Phosphorylations = consommation de 2 ATP



## Schéma de la glycolyse (2)

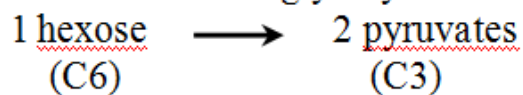
2 - Phase de restitution : récupération d'énergie

1 Oxydation phosphorylante + Gain de 4 ATP



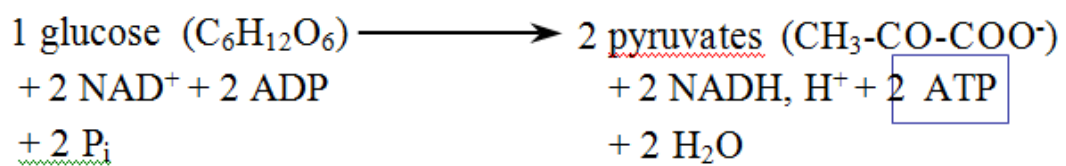
## Bilan de la glycolyse cytoplasmique (1)

- Le terme ultime de la glycolyse est le Pyruvate



- Jusqu'au stade pyruvate, toute la voie se déroule en anaérobiose dans le cytoplasme

- La réaction générale s'écrit :





## Bilan énergétique de la glycolyse cytoplasmique (2)

1. Le bilan énergétique en anaérobiose (jusqu'au Pyruvate) :
  - 2 réactions consomment de l'énergie : - 2 ATP
  - 2 réactions produisent de l'énergie : + 4 ATP
  - La synthèse nette en anaérobiose est donc de : 2 ATP
2. Bilan en aérobiose :
  - Les 2 NADH, H<sup>+</sup> formés par mole de Glc donnent dans la chaînerespiratoire  
 $3 \text{ ATP} \times 2 = 6 \text{ ATP}$
  - En aérobiose, le bilan total est donc :  $6 + 2 =$  8 ATP

## Les étapes de régulation de la glycolyse

Les enzymes catalysant les réactions très exergoniques sont limitantes :

- 1) Hexokinase : peu limitante, régulation allostérique par G 6P
- 2) Pyruvate kinase : régulation allostérique par l'ATP (-)
- 3) Phosphofructokinase (PFK1) : enzyme clé, très limitante, régulation allostérique par de nombreux effecteurs :

<u>Activateurs de PFK1</u>	<u>Inhibiteurs de PFK1</u>
AMP	ATP
ADP	Citrate
F 2,6 <u>bisP</u>	
F 6P	

## Caractéristiques d'un Enzyme clé

- régule une voie métabolique
- catalyse l'étape d'engagement
- catalyse la réaction la plus lente
- allostérie :
  - possibilité de rétrorégulation par :
    - le produit final de la voie métabolique,
    - ou celui d'une autre voie
  - activation par phosphorylation ou déphosphorylation

## Devenir du pyruvate

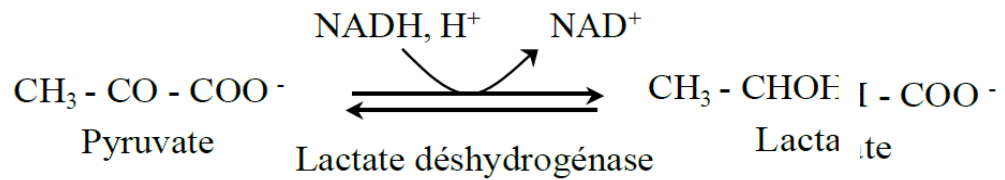
- Destinée différente en aérobiose et en anaérobiose

### I - Aérobiose (cellule de mammifère) dans la mitochondrie :

- Le Pyruvate entre dans la mitochondrie où il est transformé en Acétyl-CoA par décarboxylation oxydative
- L'Acétyl-CoA est dégradé dans le cycle de Krebs en  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  :  
 $\text{Glucose} \rightarrow 2 \text{ Pyruvates} \rightarrow 2 \text{ AcétylCoA} \rightarrow 4 \text{ CO}_2 + 4 \text{ H}_2\text{O}$
- Formation de coenzymes réduits qui entrent dans la chaîne respiratoire mitochondriale

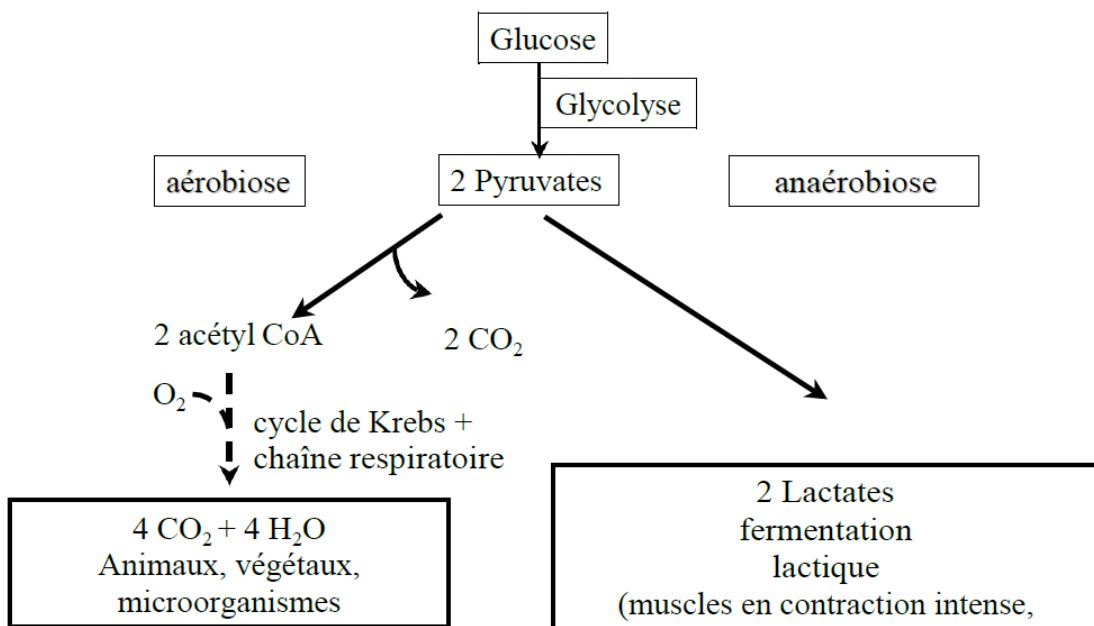
## II - Anaérobiose dans le cytosol :

- Le NADH produit par la glycolyse ne peut pas rentrer dans la mitochondrie, donc ne rentre pas dans la chaîne respiratoire
- Il sert à réduire le Pyruvate en Lactate



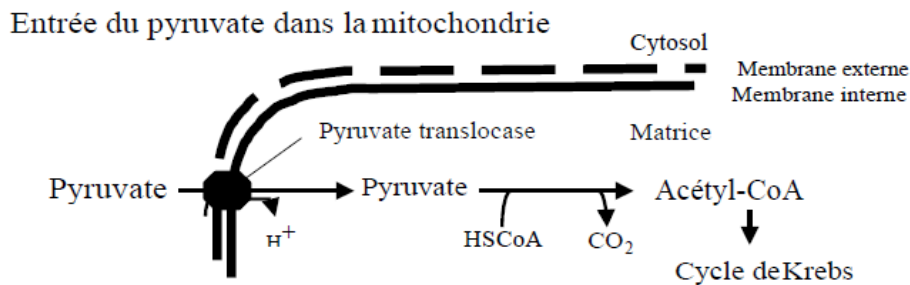
- La fermentation lactique s'observe
  - dans les muscles en contraction intense
  - dans les globules rouges
  - dans les microorganismes

### Schéma du devenir du Pyruvate



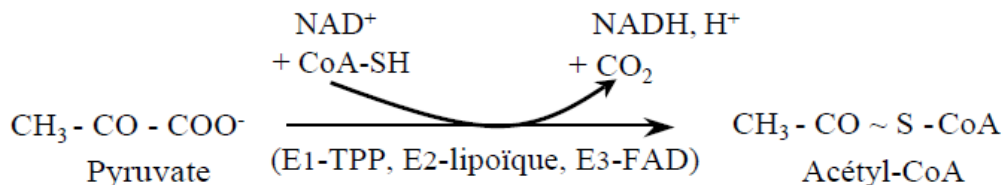
## Décarboxylation oxydative du Pyruvate en AcétylCoA (Aérobiose)

- Le Pyruvate entre dans la mitochondrie et se transforme en AcétylCoA
- L'AcétylCoA formé rentre dans le cycle de Krebs



## α-Décarboxylation oxydative du pyruvate par la pyruvate déshydrogénase

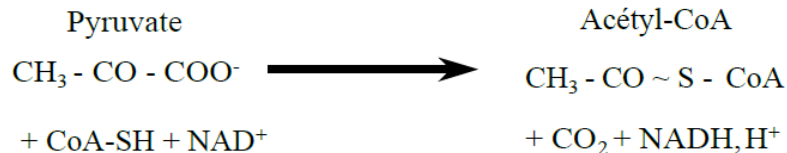
- Pyruvate déshydrogénase = complexe multienzymatique constitué de 3 enzymes : E1, E2, E3
- La réaction met en jeu 5 coenzymes :
  - 3 sont liés à l'enzyme : E1-Thiamine PyroPhosphate (TPP)
  - E2-Acide lipoïque
  - E3-FAD
  - 2 sont libres : NAD<sup>+</sup>
  - CoA-SH



- Elle agit en 5 étapes

## Bilan de la décarboxylation oxydative du pyruvate

- Formation :
  - d'une liaison thioester riche en énergie avec l'Acétyl-CoA
  - d'un NADH, H<sup>+</sup> qui donnera 3 ATP dans la chaîne respiratoire
- Réaction fortement exergonique : irréversible



- Enzyme régulée par les substrats (NAD<sup>+</sup>, CoA-SH, AMP)  
par les produits (NADH, Acétyl-CoA, ATP)

## Vue d'ensemble sur le cycle de Krebs

- 1 - Il a pour but :
  - d'oxyder l'acétylCoA en 2 CO<sub>2</sub> + 2 H<sub>2</sub>O
  - d'extraire l'énergie de l'acétylCoA et
  - de réduire NAD<sup>+</sup> en NADH, H<sup>+</sup>  
FAD en FADH<sub>2</sub>  
qui entrent dans la CRM
- 2 - Il nécessite un ensemble coordonné de 8 réactions qui catabolisent l'AcétylCoA (← glucides, AG, certains AA) et qui se font :
  - en aérobiose, dans la matrice mitochondriale
  - grâce à 7 enzymes solubles
  - et 1 enzyme fixé dans la membrane interne : la succinate déshydrogénase
- 3 - Il est couplé à la CRM :  
les coenzymes réduits formés dans le cycle (3 NADH, H<sup>+</sup> et 1 FADH<sub>2</sub>)  
permettent la synthèse d'ATP dans la CRM

## Les réactions du cycle de Krebs

Le cycle de Krebs comporte 8 étapes :

- 1 condensation de l'AcétylCoA avec l'oxaloacétate à 4 C  $\longrightarrow$  Acide Citrique (= Acide tricarboxylique)
- 2 décarboxylations
- 4 oxydations
- 1 phosphorylation du GDP

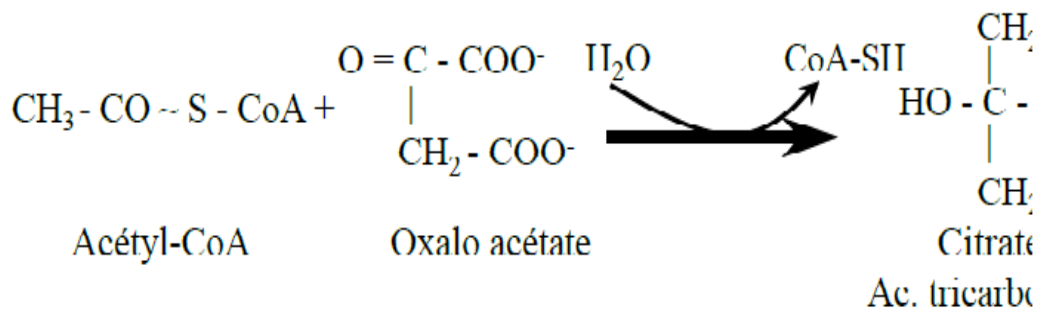
### Les huit étapes du cycle de Krebs

#### Etapc 1

Condensation : AcétylCoA + Oxaloacétate = Citrate

Condensation catalysée par la Citrate Synthase

- La caractéristique de cette réaction est la condensation de l'AcétylCoA par son  $-CH_3$  (et non son carboxyle)

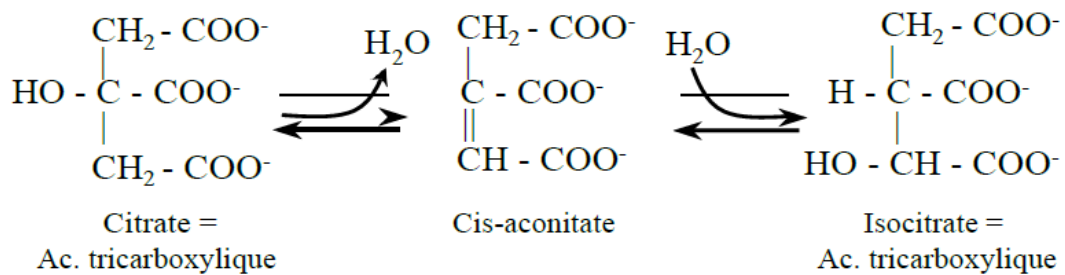


- Elle utilise l'énergie libérée par hydrolyse de la liaison thioester riche en énergie, de l'acétylCoA
- La réaction est fortement exergonique : irréversible
- L'enzyme est régulée

## Etape 2 Isomérisation du citrate en isocitrate

### Isomérisation du Citrate : Aconitase

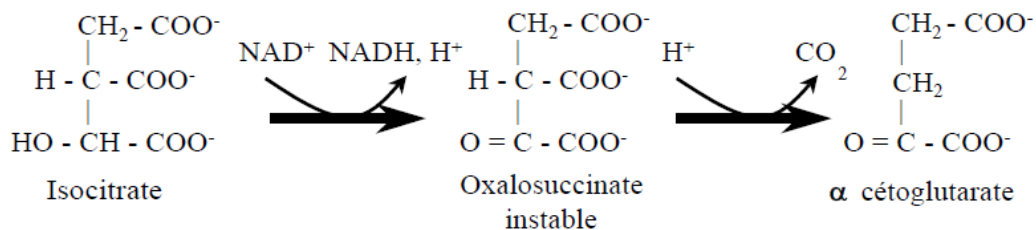
- Réaction en 2 étapes avec une déshydratation puis une réhydratation
- L'Aconitase intervient dans ces 2 étapes
- Permet la transformation de l'alcool tertiaire du Citrate en alcool secondaire de l'Isocitrate
- Réaction réversible



## Etape 3 ϕi décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α cétooglutarate

ϕi Décarboxylation oxydative : Isocitrate déshydrogénase (NAD<sup>+</sup>)

- L'enzyme catalyse 2 étapes :
  - déshydrogénation en oxalosuccinate, ϕi cétoacide instable
  - ϕi décarboxylation spontanée en α cétooglutarate

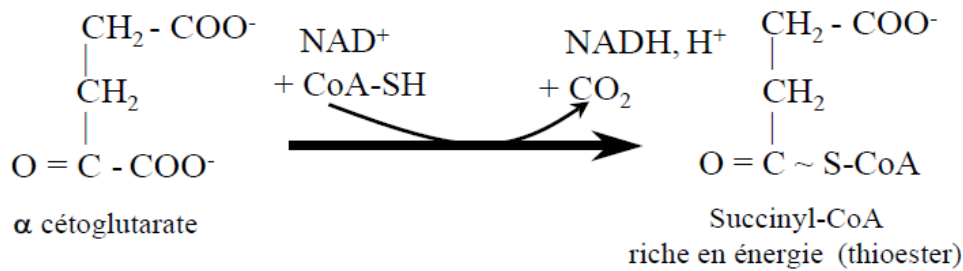


- Réaction fortement exergonique : irréversible
- Formation de NADH, H<sup>+</sup>
- L'enzyme est régulée

**Etape 4**  
 **$\alpha$  décarboxylation oxydative de l' $\alpha$  cétooglutarate en SuccinylCoA**

Deuxième décarboxylation oxydative :  $\alpha$  cétooglutarate déshydrogénase

- Complexe multienzymatique semblable à la pyruvate déshydrogénase avec 3 enzymes : E'1, E'2, E'3
- 5 coenzymes sont en jeu : - 3 sont liés : TPP, acide lipoïque, FAD  
 - 2 sont libres : NAD<sup>+</sup>, CoA-SH

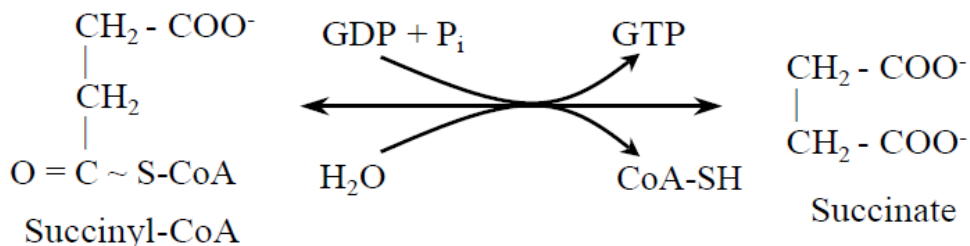


- Formation - d'une liaison thioester riche en énergie  
 - d'un NADH, H<sup>+</sup>
- Réaction fortement exergonique : irréversible
- L'enzyme est régulée

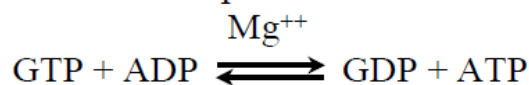
**Etape 5**  
**Conversion du succinyl-CoA en succinate**

Phosphorylation du GDP : Succinyl-CoA synthase ou Succinyl thiokinase

- L'énergie contenue dans le succinyl-CoA est récupérée par phosphorylation du GDP en GTP (liaison anhydride phosphorique)
- Réaction réversible



- Le GTP régénère l'ATP à partir d'ADP

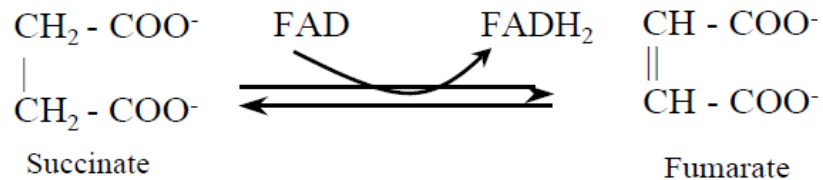




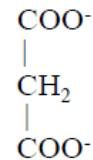
**Etape 6**  
**Déshydrogénation du succinate en fumarate**

Réaction d'oxydation : Succinate déshydrogénase (FAD)

- L'enzyme est une flavoprotéine, liée à la membrane interne de la mitochondrie (complexe II de la chaîne respiratoire)



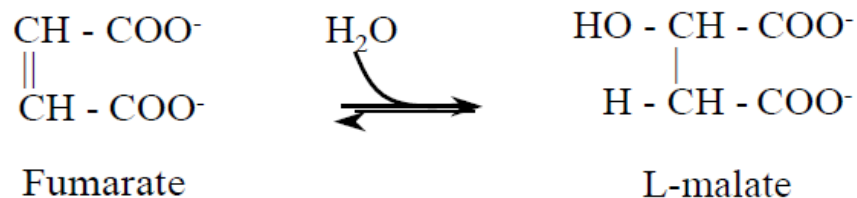
- Réaction réversible
- Réaction inhibée par le malonate, analogue du substrat



- Formation d'un FADH<sub>2</sub> → 2 ATP dans la chaîne respiratoire

**Etape 7**  
**Hydratation du fumarate en malate**

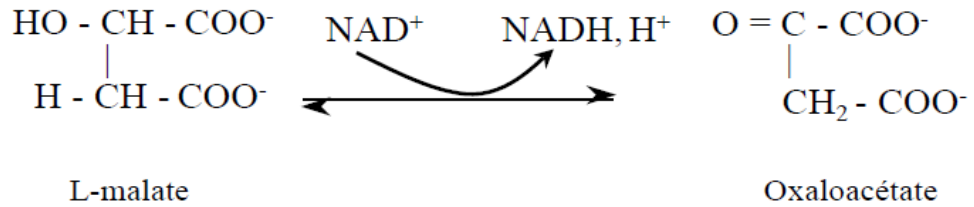
Réaction d'hydratation : Fumarase



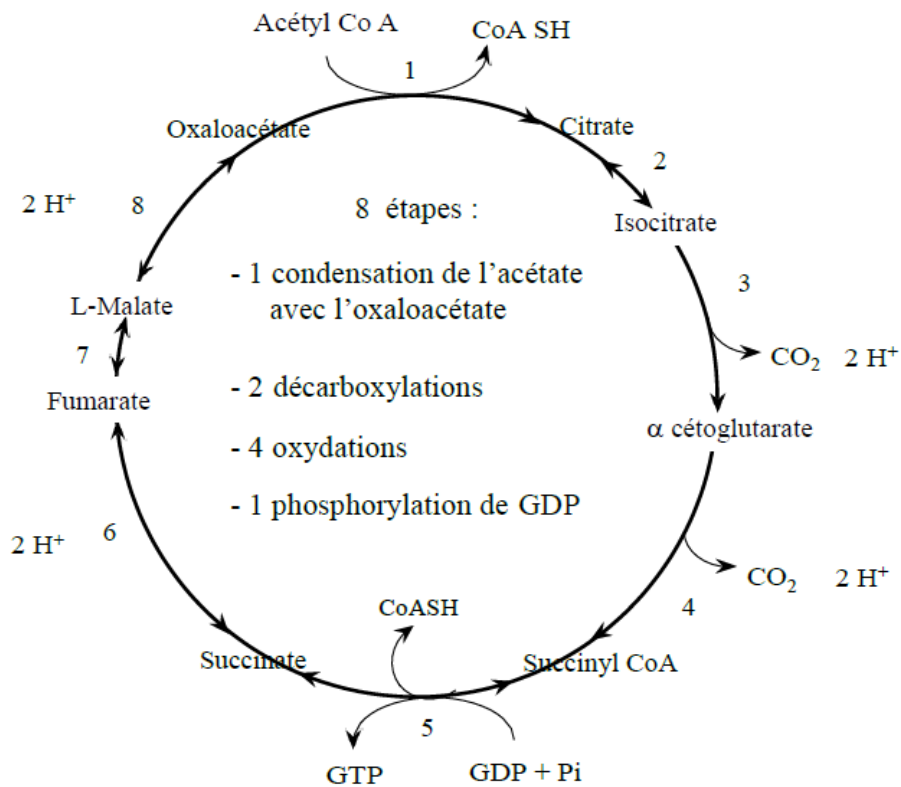
- Réaction - réversible  
- stéréospécifique

## Etape 8 Déshydrogénation du L-malate en oxaloacétate

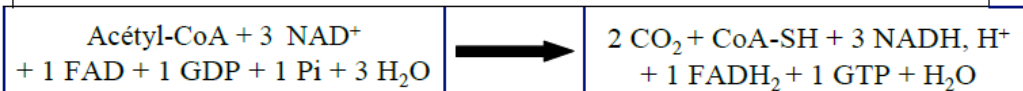
Réaction d'oxydation : L-malate déshydrogénase (NAD<sup>+</sup>)



- Réaction réversible
- Formation d'un NADH, H<sup>+</sup> → 3 ATP dans la chaîne respiratoire
- Cette réaction est très endergonique, mais comme l'oxaloacétate disparaît très vite dans un nouveau tour de cycle, la réaction va dans le sens de la formation d'oxaloacétate
- L'oxaloacétate régénéré peut faire un nouveau tour de cycle avec une nouvelle molécule d'acétylCoA



Une molécule d'Acétyl-CoA dégradée dans le cycle de Krebs couplé à la chaîne respiratoire produit 12 ATP



SUBSTRAT	COENZYME	•ATP FORMÉS
Isocitrate		
ê α cétooglutarate	NADH, H <sup>+</sup>	3
ê Succinyl-CoA	NADH, H <sup>+</sup>	3
ê Succinate	•~S-CoA à GTP à ATP	1
ê Fumarate	FADH <sub>2</sub>	2
ê Malate		
ê Oxaloacétate	NADH, H <sup>+</sup>	3

Total =  
12 ATP  
par molécule  
d'AcétylCoA

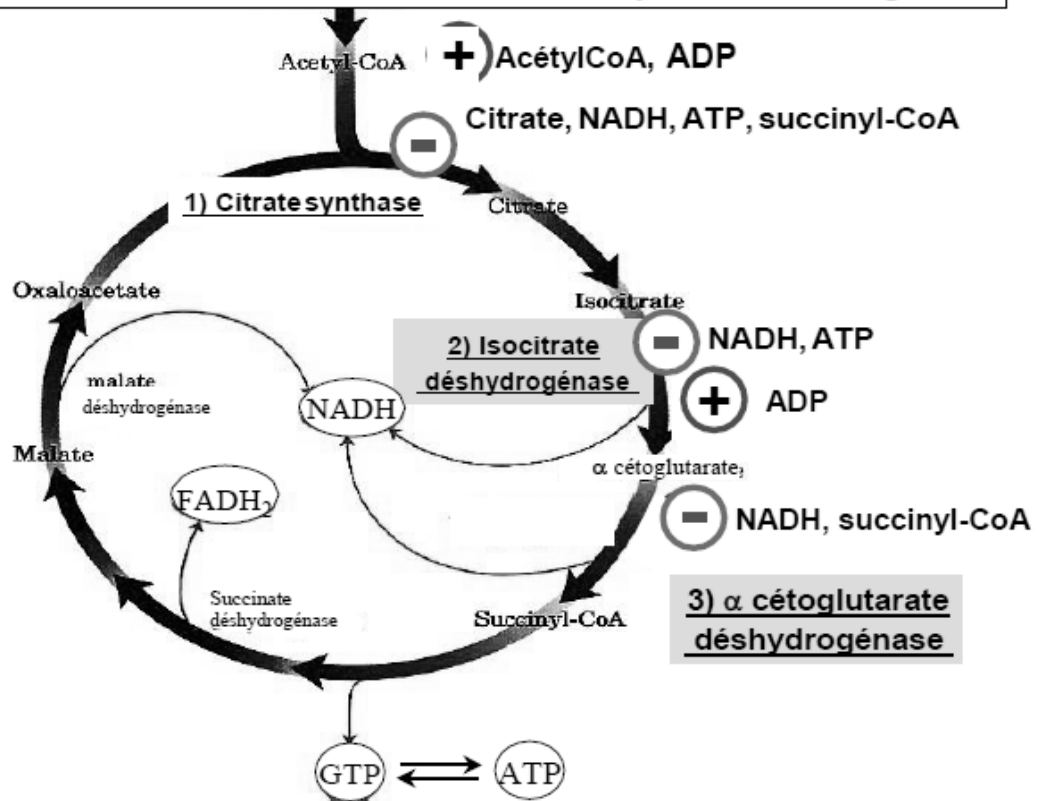
### Régulation du cycle de Krebs

1 - La vitesse d'oxydation de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs dépend :

- de la concentration en acétyl-CoA qui provient de la glycolyse et de la  $\phi$  oxydation des acides gras
- de l'accumulation des produits énergétiques : NADH (fonctionnement de la chaîne respiratoire) et ATP (niveau énergétique de la cellule)
- de l'accumulation de produits intermédiaires du cycle

2 - Le cycle ne peut fonctionner que si, en aval, la CRM dispose d'un apport suffisant en O<sub>2</sub>

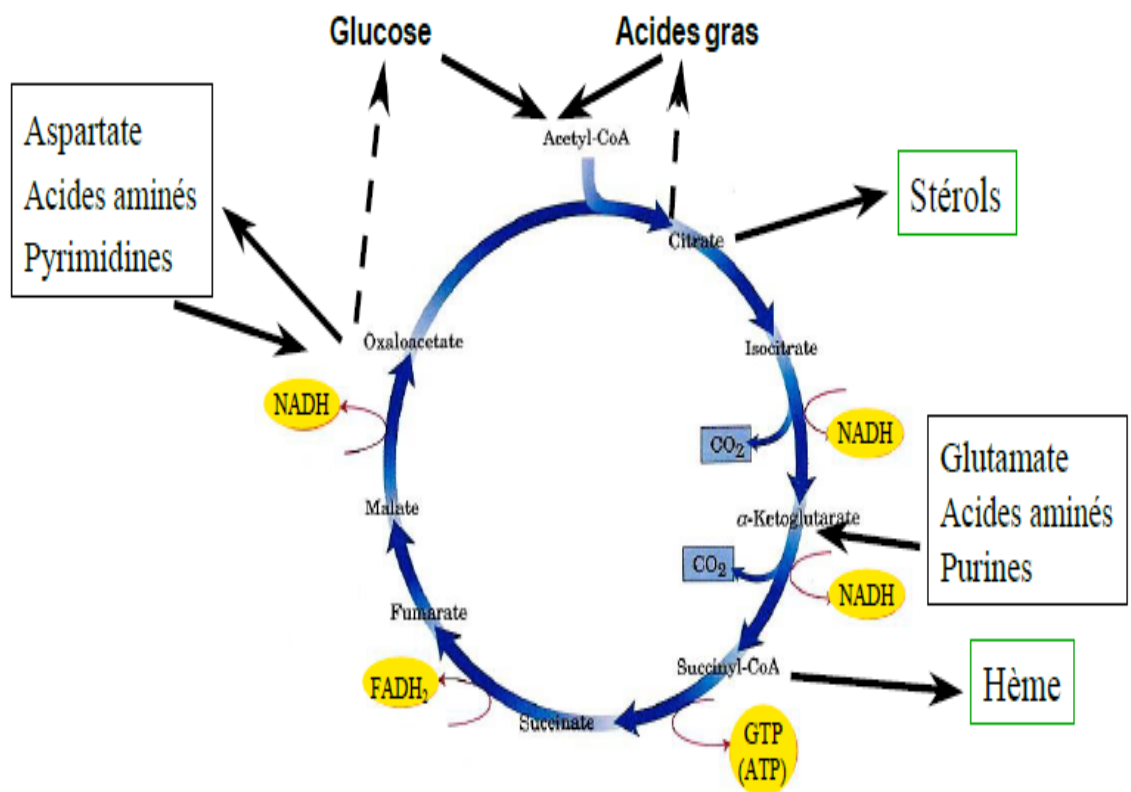
3 réactions sont irréversibles : les 3 enzymes sont régulés



- La régulation du cycle de Krebs est coordonnée avec la glycolyse : leur régulation se fait en parallèle par les mêmes produits énergétiques

## Importance du cycle de Krebs

- Conservation efficace de l'énergie
- Sert d'intermédiaire entre catabolisme et anabolisme
- Certains intermédiaires (AA, ...) sont des produits de dégradation d'autres molécules que le glucose et les acides gras
- Certains intermédiaires en C4 et C5 servent à la synthèse d'autres molécules (hème, stérols, ...)



Bilan énergétique total de la dégradation du glucose  
en  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = 38 \text{ ATP}$

	Réaction	ATP ou		
		Coenzymes réduits formés	ATP	
Glucose	→	Glucose 6P	- 1 ATP	- 1
Fructose 6P	→	Fructose 1,6 bisP	- 1 ATP	- 1
2 Glycéraldéhyde 3P	→	2 1,3 bis Phospho Glycérate	2 NADH	6
2 1,3 bis Phospho Glycérate	→	2 3 Phospho Glycérate	2 ATP	2
2 Phosphoénolpyruvate	→	2 Pyruvate	2 ATP	2
2 Pyruvate	→	2 AcétylCoA	2 NADH	6
2 Isocitrate	→	2 $\alpha$ cétooglutarate	2 NADH	6
2 $\alpha$ cétooglutarate	→	2 SuccinylCoA	2 NADH	6
2 SuccinylCoA	→	2 Succinate	2 GTP	2
2 Succinate	→	2 Fumarate	2 $\text{FADH}_2$	4
2 L-malate	→	2 Oxaloacétate	2 NADH	6

Total ATP formés : 38

### Bilan énergétique de la dégradation du glucose

- L'oxydation du glucose en  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  fournit  $\Delta G^{\circ'} = - 2840 \text{ kJ/mol}$
- En aérobiose : formation de 38 ATP/mole de glucose = 1155 kJ/mol  
soit un rendement de 40%, le reste étant dissipé sous forme de chaleur donc 60 % d'énergie perdue
- En anaérobiose : formation de 2 ATP et de 2 lactates. Pour fournir la même énergie, il faut dégrader 19 fois plus de glucose, le catabolisme du Glc est donc beaucoup plus rapide