

METABOLISME GLUCIDIQUE

Les glucides ont différents rôles au sein de l'organisme comme production énergétique ou mise en réserve, synthèse de glycoprotéines et de macromolécules (GAG, ...), synthèse des nucléotides (ribose et NADPH), épuration des produits insolubles et toxiques, interrelation métabolique.

Il est essentiellement lié au métabolisme énergétique du glucose, du glycogène, du galactose et du fructose.

Les apports glucidiques sont assurés par une ration alimentaire riche, variée et équilibrée. A cet effet, après digestion les macromolécules seront dégradées sous l'action de diverses enzymes en molécules simples facilement assimilables par les entérocytes, ensuite acheminées par le flux sanguin vers les hépatocytes.

Cependant, les principales voies métaboliques suivies par les molécules glucidiques simples dans une cellule animale sont résumées comme suit :

Les macromolécules glucidiques, aboutissent au niveau de l'intestin plus exactement les entérocytes sous trois types de molécules glucidiques dont deux aldoses, le glucose et le galactose, qui sont des épimères et un cétose ou fructose. Ainsi, le glucose peut atteindre la circulation sanguine qui le transporte vers le foie ou au niveau du cerveau, muscles, hématies ou graisses.

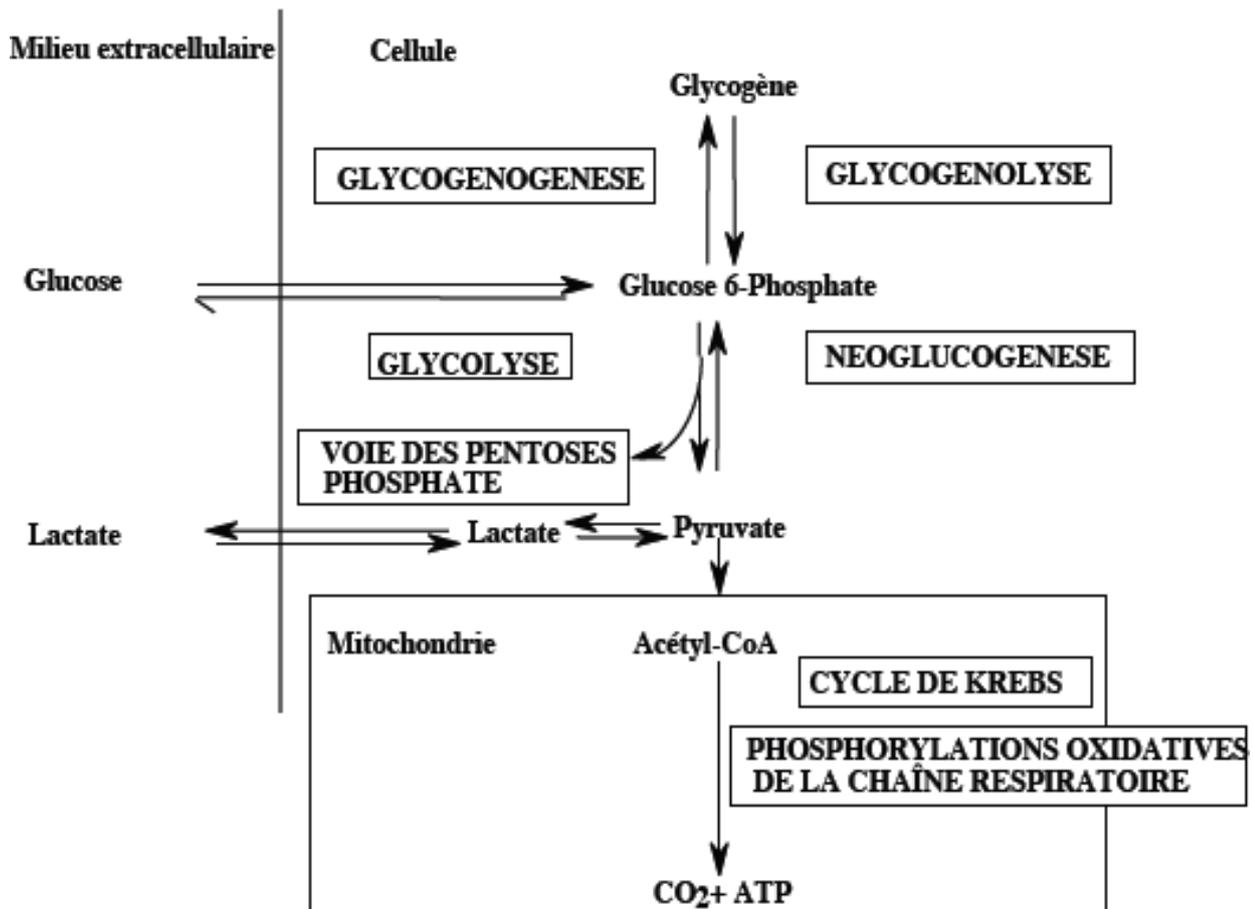
Au niveau de l'intestin on trouve du glucose provenant des glucides, des acides aminés issus des protéines et des chylomicrons (lipoprotéines qui acheminent les lipides de l'intestin grêle jusqu'au tissu adipeux).

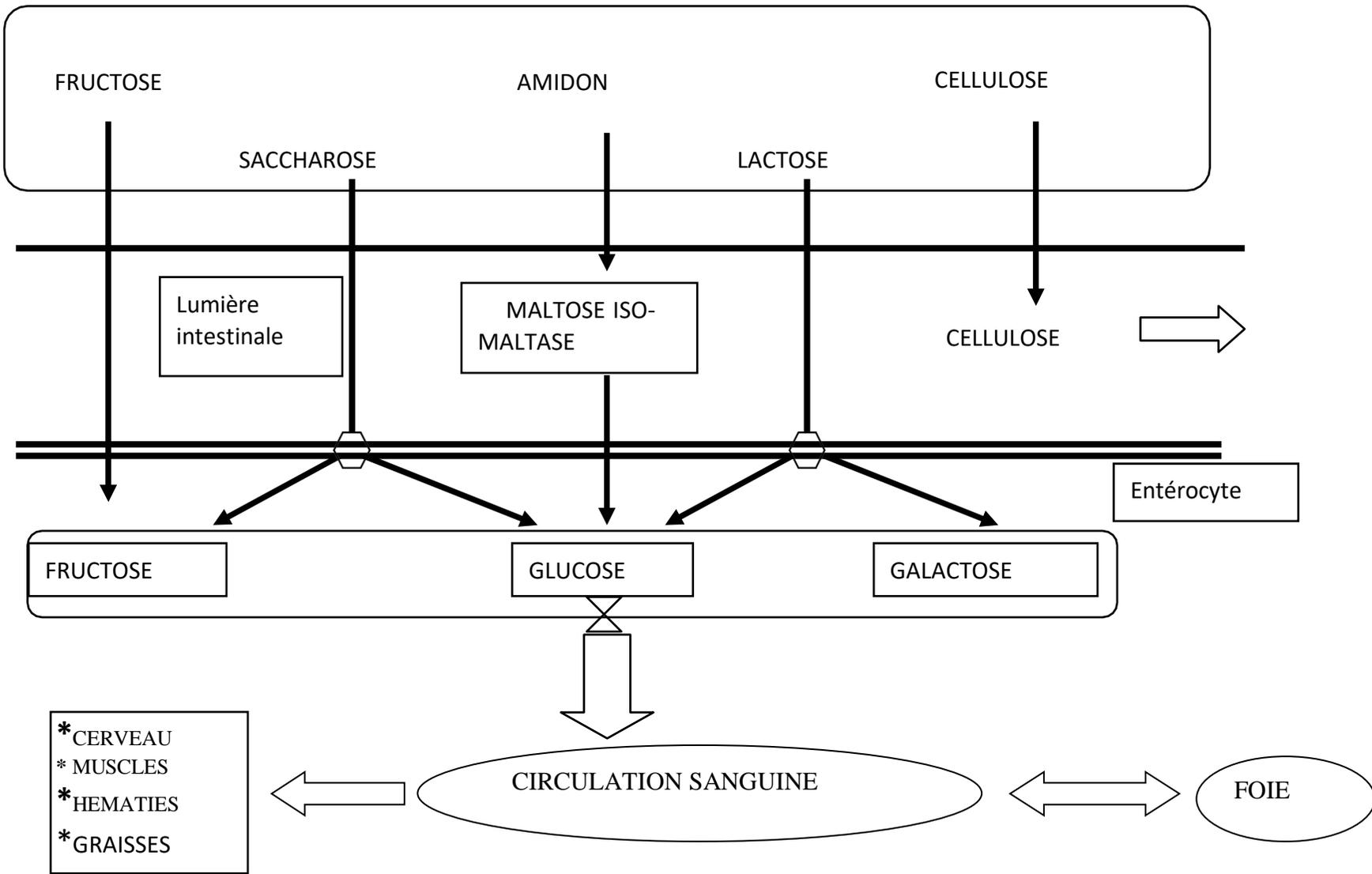
Au niveau de l'intestin on trouve du glucose provenant des glucides, des acides-aminés provenant des protéines et des chylomicrons (sont des lipoprotéines qui acheminent les lipides de l'intestin grêle jusqu'aux tissus adipeux).

Le glucose passe ensuite dans la circulation pour rejoindre les cellules du foie ou hépatocytes, dans lesquelles il sera stocké. En effet, le glucose est dégradé dans le cytosol puis dans la mitochondrie en CO_2 , H_2O et ATP (Phosphorylation oxydative). Il en est de même pour le fructose et le galactose qui iront au niveau du foie où ils seront dégradés. Lors d'une trop grande assimilation de sucres le foie sera saturé obligeant l'organisme à les stockés sous forme de graisse au niveau des tissus adipeux.

Par la suite, lorsque l'organisme en aura à nouveau besoin, le foie sera cette fois-ci responsable de la fabrication de glucose à partir de substances non-glucidiques, on parle de la **néoglucogénèse**.

Principales voies du métabolisme glucidique





A cet effet, on peut dire que le métabolisme énergétique ou oxydatif du glucose est caractérisé par:

- Le glucose est un combustible de premier rang, immédiatement disponible.
- Métabolisme ancestral, cytoplasmique.
- Métabolisme ubiquitaire.
- Le métabolisme du glucose est seul capable de donner de l'énergie en l'absence d'oxygène (**fermentation**).

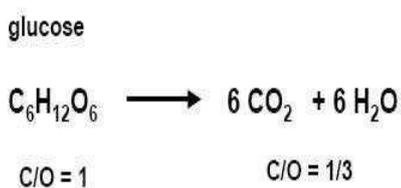
Certains tissus dépendent étroitement du métabolisme anaérobie du

- glucose (**cerveau, hématie**)
- D'autres occasionnellement (**muscle strié** durant l'effort court et violent).
- Certains tissus dépendent étroitement du métabolisme anaérobie du glucose (**cerveau, hématie**)
- D'autres occasionnellement (**muscle strié** durant l'effort court et violent).

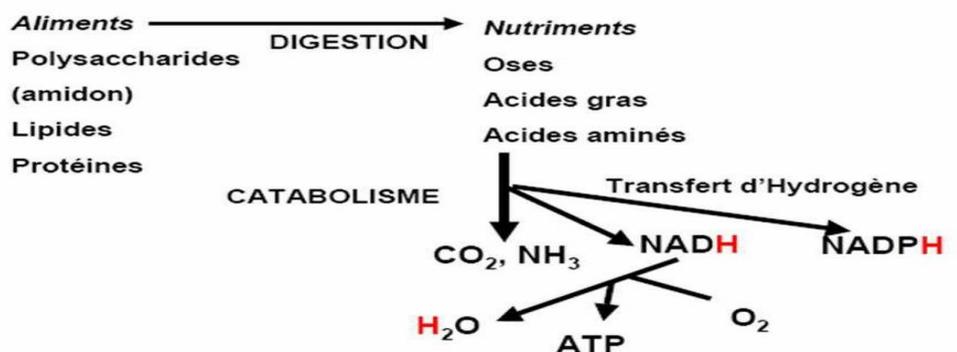
On peut dire, ainsi que le foie a un rôle central dans le métabolisme du glucose qui se résume en :

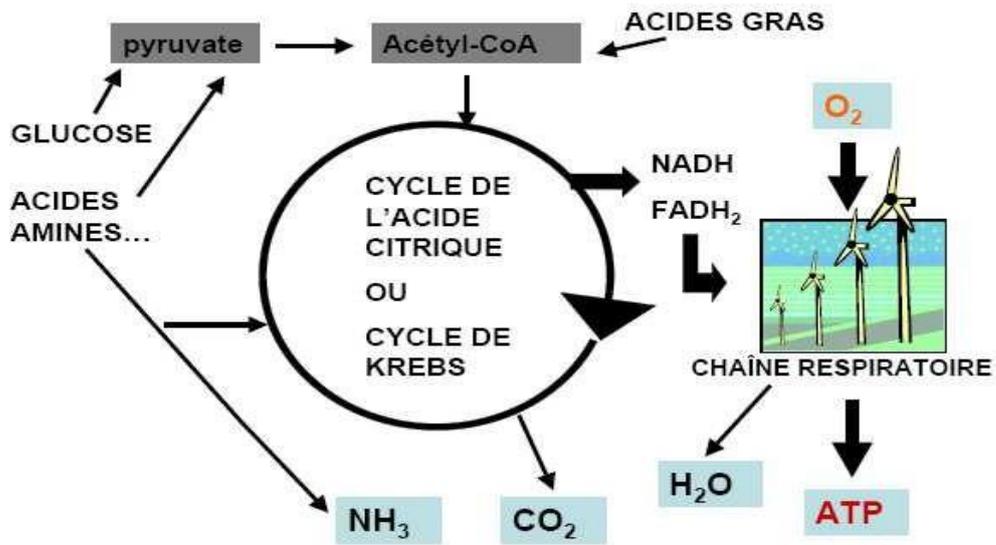
- Le premier organe traversé.
- Il stocke le glucose en **glycogène**.
- Il synthétise du glucose à partir des autres oses, et de précurseurs non glucidiques (**néoglucogenèse**).
- C'est le seul organe (avec le rein) capable de libérer du glucose dans le sang (moteur de la **glycémie**).

Le catabolisme: essentiellement oxydatif



Le catabolisme: une série de voies aboutissant toutes, en présence d'oxygène, à la production de molécules simples: CO₂, H₂O, NH₃, et d'ATP



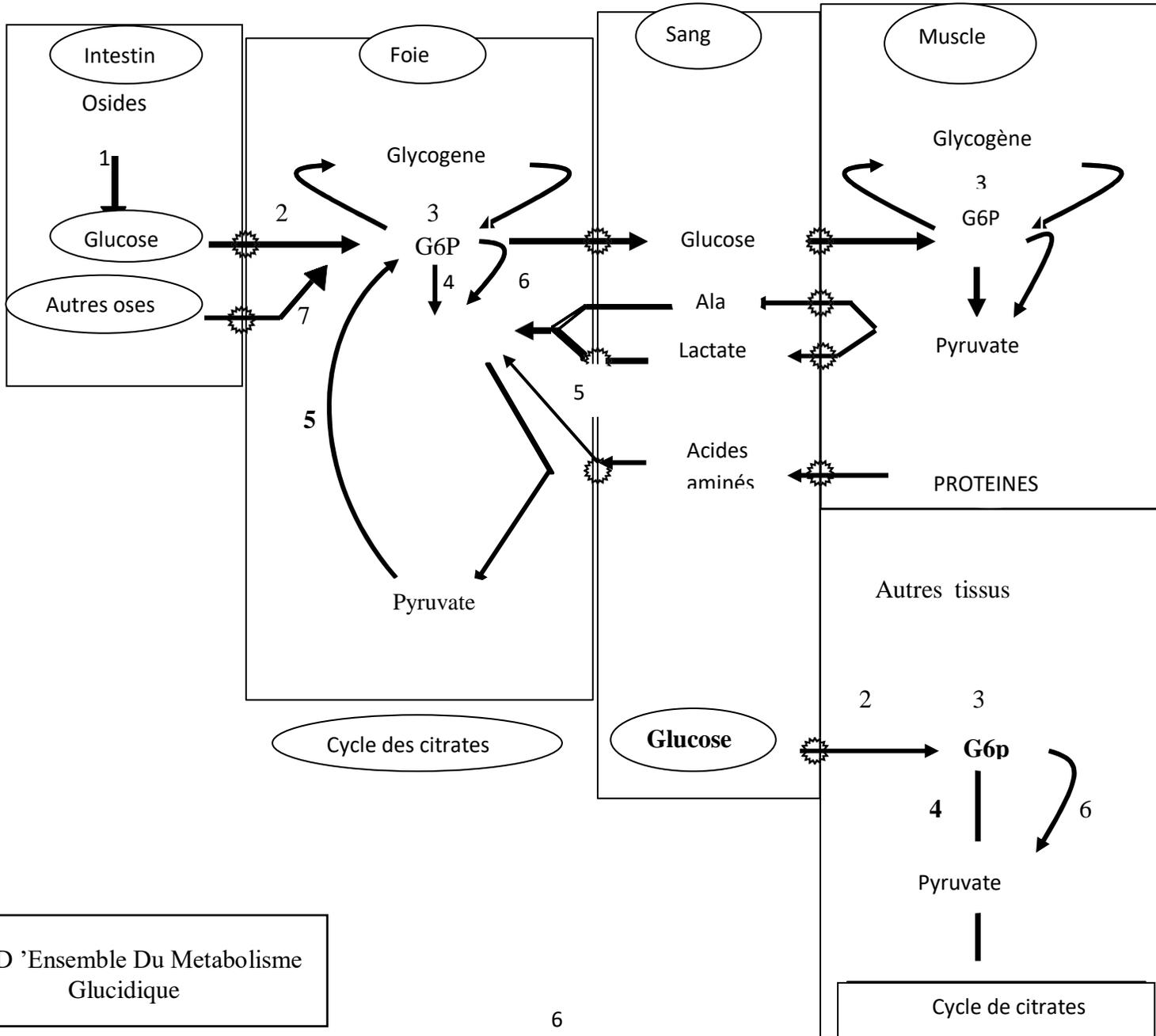


Substrats énergétiques

- Glucose → - Tous les tissus (cerveau : 50% de l'utilisation journalière). 200-300 g/jour
- Acides gras → -Muscle, foie (le cerveau n'oxyde pas d'acides gras)

Réserves énergétiques glucidiques = 60% de l'apport énergétique journalier soit Glycogène hépatique 75 g, Glycogène musculaire 300 g, Glycémie sanguine 20 g, 10-12 heures d'autonomie glucidique

Triglycérides du tissu adipeux 13 000 g soit Réserves lipidiques = 45 fois l'apport énergétique journalier et les lipides ne peuvent être convertis en glucose alors que les Protéines musculaires 6 000



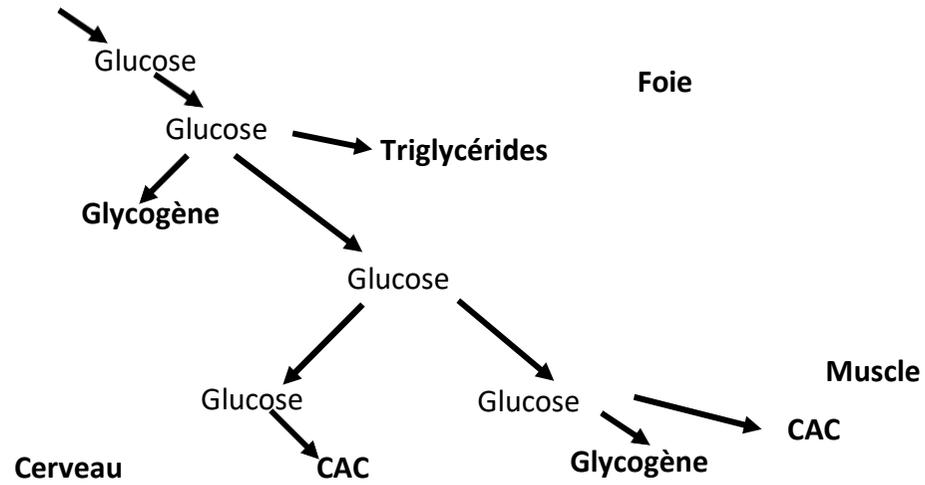
Vue D 'Ensemble Du Metabolisme Glucidique

Hvdrolvse Intestinale Des Glucides		1
Transports Membranaires		2
Glycogenogenese / Glycogenolvse		3
Glycolvse	4	
Neoglucoenese	5	
Voie Des Pentoses Phosphate		6
Interconversion Des Oses		7

Intestin

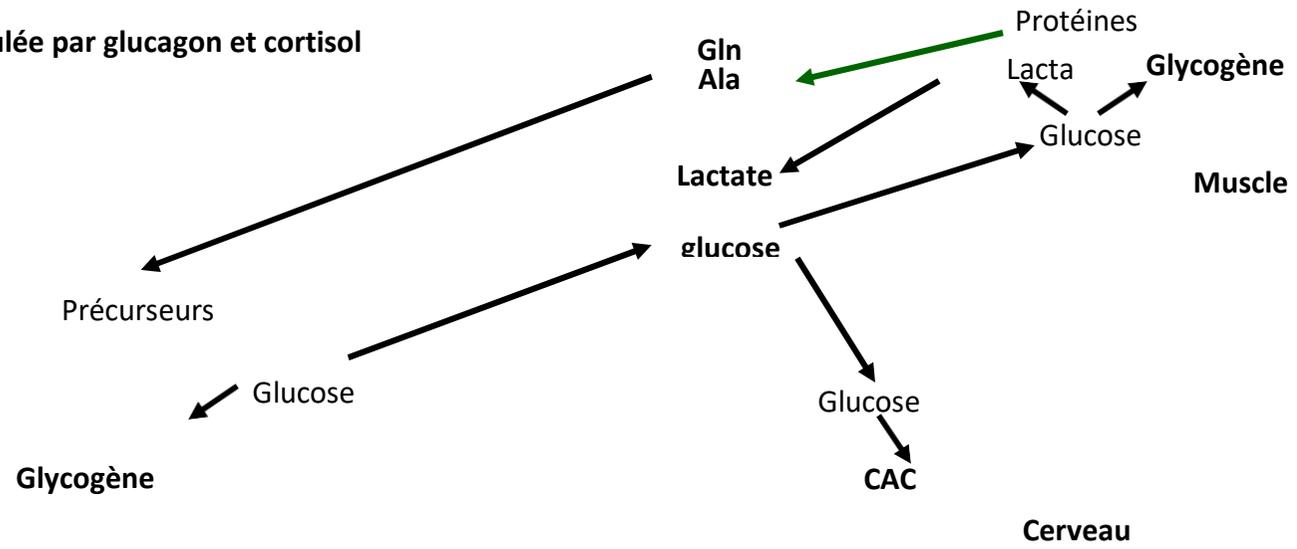
Glucides

NOTION DE FLUX



Voie « aller » post- prandiale stimulée par l'insuline

Voie « retour »: jeûne/diabète stimulée par glucagon et cortisol



Il faut signaler qu'après dégradation enzymatique des aliments alimentaires, une partie importante des produits simples obtenus est représentée par le glucose qui va être transporté grâce aux GLUT spécifiques dans les cellules. Ainsi, il sera stocké dans les hépatocytes et muscles sous forme de glycogène qui à son tour sera dégradé en glucose en cas de besoin métabolique.

Régulation de la glycémie

La glycémie normale, qui correspond au taux de glucose sanguin, est de 4 à 6 mmol par litre de sang (ou 0,8 g/L).

L'organisme doit pouvoir gérer l'alternance « apport alimentaire-jeûne » et ceci principalement par les sécrétions d'insuline et de glucagon qui sont responsables du maintien permanent de la glycémie par action au niveau des cellules hépatiques. En effet l'organisme n'est jamais à l'équilibre.

➤ L'**insuline** est l'**hormone de la phase alimentaire**, dans le sens où elle sera responsable de la régulation de l'augmentation importante de la glycémie qui suit un repas. Cette diminution de la glycémie est la conséquence de la mise en stock du glucose au niveau du foie sous forme de glycogène, on parle de **glycogénogenèse**. L'hyperglycémie sera redevenue normale au bout de 3 heures après la fin du repas.

➤ Le **glucagon** est l'**hormone du jeûne**, dans le sens où elle sera responsable de la régulation de la diminution progressive de la glycémie entre deux repas due à la consommation des organes. Cette stabilisation de la glycémie est la conséquence d'une libération de glucose par le foie, on parle de **glycogénolyse**. On note que le glucagon n'est pas le seul à avoir une action hyperglycémisante, en effet comme dit précédemment il agira principalement au niveau du foie et les catécholamines (adrénaline) agiront principalement au niveau des muscles.

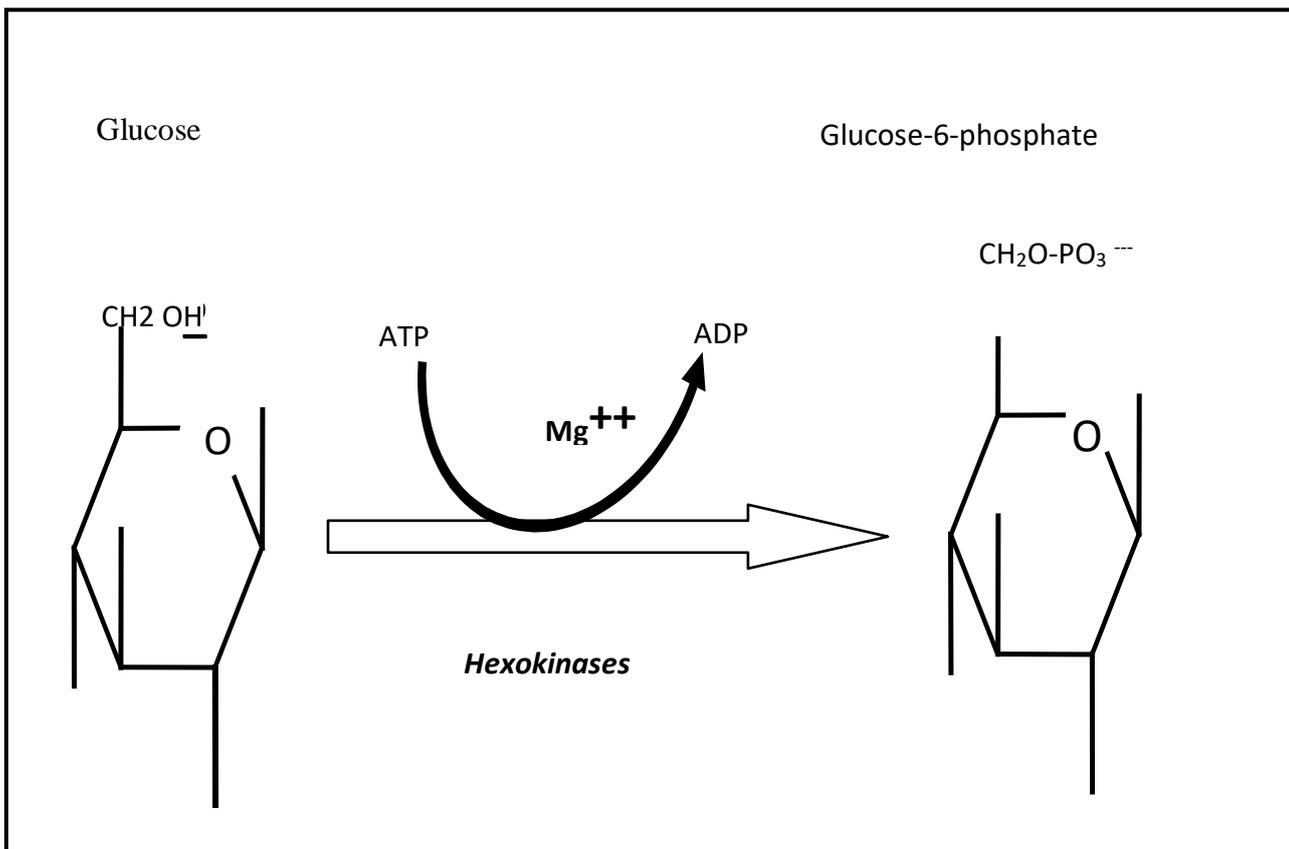
Il est important de faire la remarque qu'après un repas la diminution de la glycémie entraînée par l'insuline est trop importante (inférieure à la valeur normale). Ceci peut être expliqué par le fait qu'il existe un temps de latence entre la détection de la variation de la glycémie et les sécrétions hormonales responsable de la stabilisation de la glycémie.

De cette manière la sécrétion de glucagon arrive avec un temps de latence après la détection de la diminution de la glycémie, l'insuline continuant son action hypoglycémiant.

Les différents types de transporteurs de glucose présents dans les cellules humaines
Le transporteur Glut1 est exprimé faiblement dans toutes les cellules.
L'entrée du glucose dans les cellules est suivie d'une phosphorylation du glucose sous forme de glucose -6-phosphate ou G6P.

1. Le G6P est une forme du glucose **piégée** dans la cellule.
2. **Carrefour G6P** vers des destinées diverses à savoir Glycogène, glycolyse, voie des pentoses, glucose.
3. Entrée et phosphorylation du glucose sont considérées comme 2 opérations couplées

Phosphorylation du glucose est une Réaction irréversible



Il faut signaler que les couplages GLUT et HEXOKINASES sont de 3 groupes :

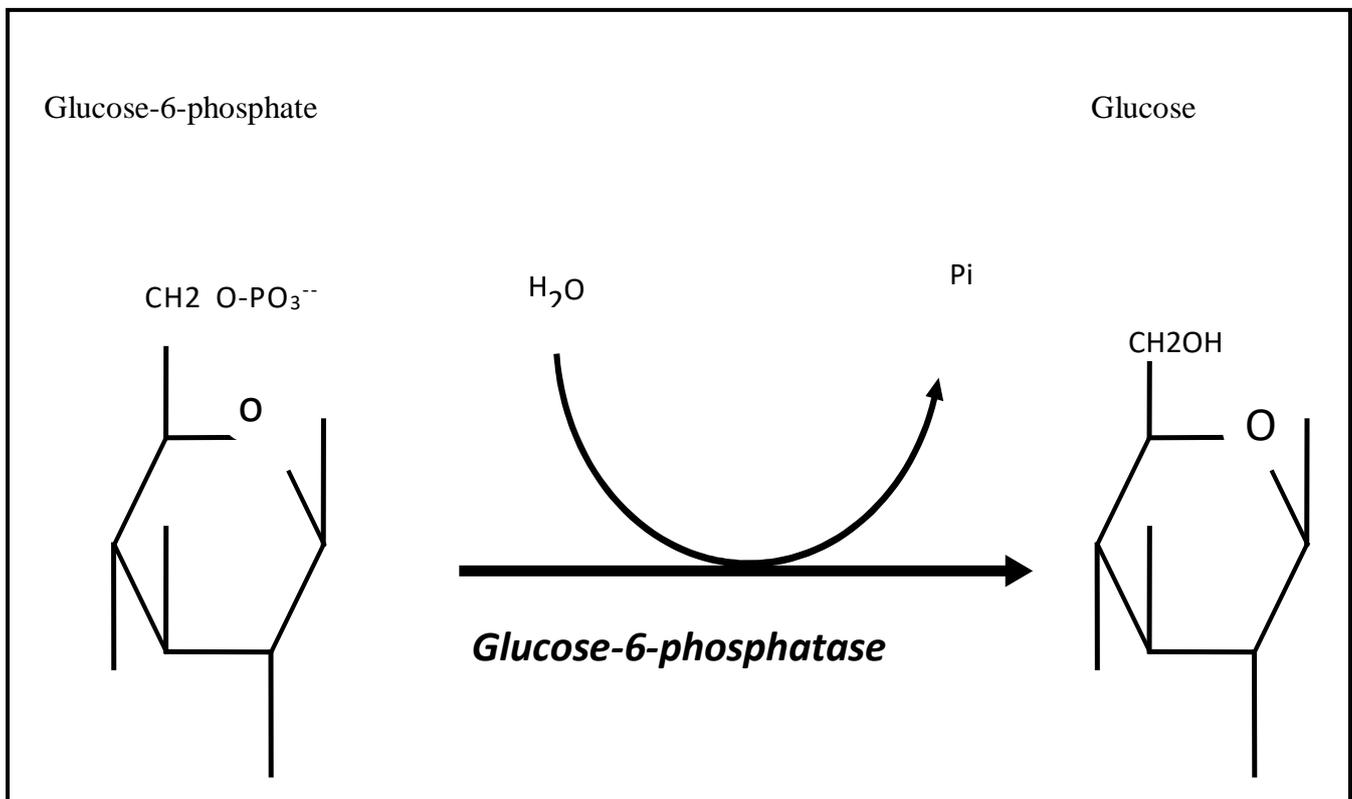
1. **GLUT 1 - HK I** ubiquitaire (cerveau, érythrocyte, myocarde, muscle strié), et à visée catabolique.
2. **GLUT 4 - HK II** (adipocyte et muscle strié), activé par l'insuline, à visée adaptative et anabolique.
3. **GLUT 2 - glucokinase** induits par l'insuline, anabolisme hépatique et insulino-sécrétion

Alors que la sortie du glucose des cellules est restreinte à certains organes pour le maintien de la glycémie

- a. Ceux qui maintiennent la glycémie le foie (glycogénolyse, néoglucogénèse), et accessoirement le rein (néoglucogénèse).
- b. Les entrées et sortie de l'organisme l'intestin (absorption) et le rein (réabsorption)

A cet effet, le glucose doit être préalablement libéré à partir du G6P par l'action de la **glucose 6 phosphatase**. Il sort de la cellule par **GLUT 2**. En principe, seul le **foie** libère le glucose dans le sang à partir du glycogène Par contre lors du maintien de la glycémie il y a Hydrolyse du glucose-6-phosphate. Alors que la sortie du glucose des cellules est restreinte à certains organes pour le maintien de la glycémie.

a. Ceux qui maintiennent la glycémie :



Lors du maintien de la glycémie, il faut qu'il y ait

----Réaction irréversible.

----Enzyme spécifique du foie, accessoirement du rein et de l'intestin.

----Induit par le cortisol dans le jeûne.

----Son absence congénitale donne une glycogénose hépatique (maladie de von Gierke).

Les entrées et sortie de l'organisme

a. Dans l'intestin :

----Couplage vectoriel de la SGLUT 1, et de la GLUT 2

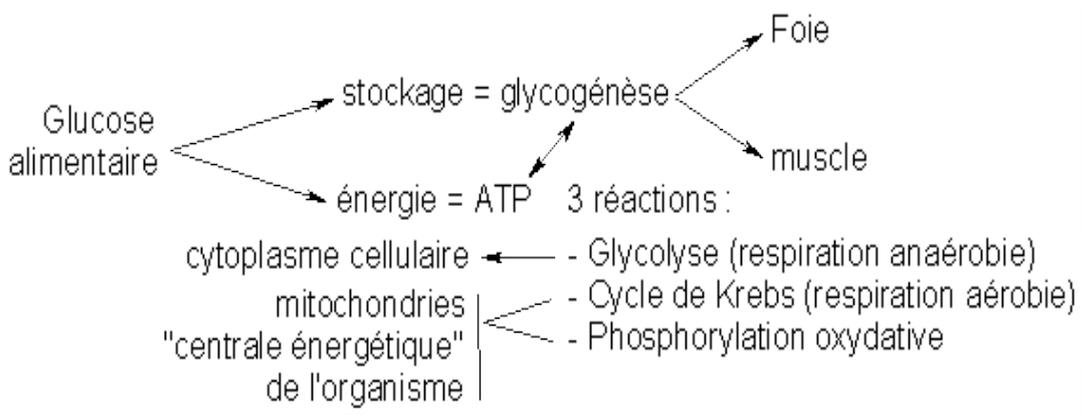
----Le déficit congénital de la SGLUT 1 donne la malabsorption glucose/galactose du nourrisson.

b. Dans le rein :

----Couplage d'une SGLUT indéterminée, et de la GLUT 2.

---Le déficit congénital de la GLUT 2 donne la maladie de Fanconi- Bickel (diabète rénal et glycogénose rénale).

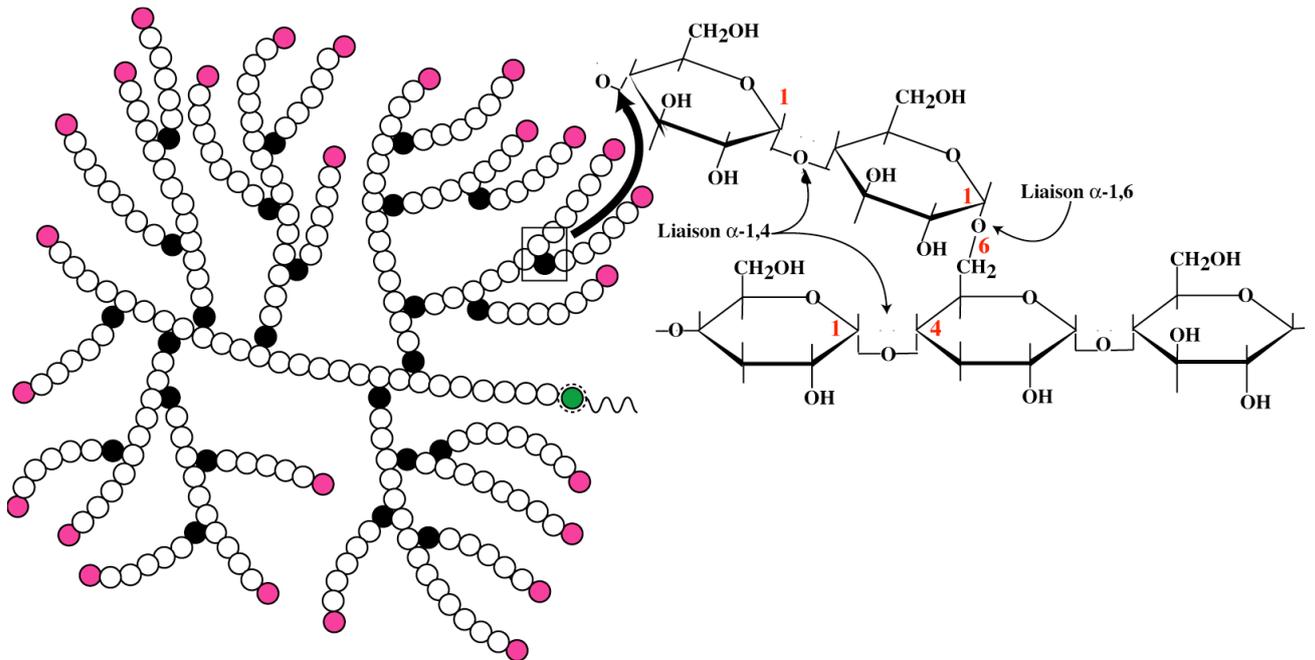
Destinée du glucose alimentaire



METABOLISME DU GLYCOGENE

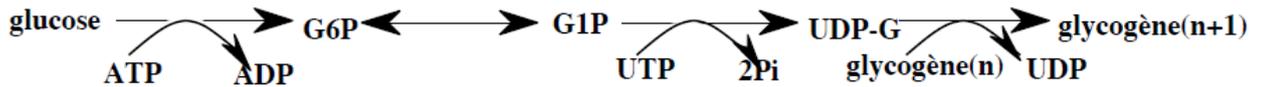
1. GLYCOGENOGENESE

1.1. Structure : molécules de D-glucose engagées dans des liaisons α -1,4 et α -1,6



- Glucose lié en α -1,4 ● Extrémité réductrice attachée à la glycogénine
- Glucose lié en α -1,6 ● Extrémités non réductrices

- présence dans le cytosol : surtout muscle et foie mais il y a un peu de glycogène dans beaucoup de tissus
- synthèse nécessite de l'énergie sous forme d'ATP et d'UTP
- Principales étapes :



1. Phosphorylation du glucose



- glucokinase (une des isoformes d'hexokinase), faible affinité pour le glucose : foie pancréas
- autres isoformes d'hexokinase, forte affinité pour le glucose : autres tissus

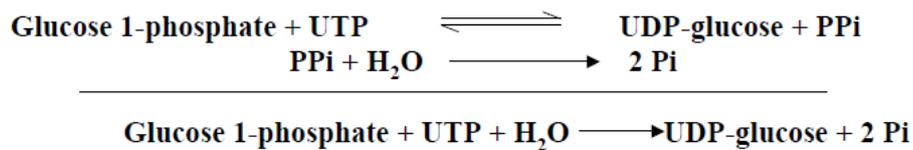
2. Interconversion réversible $\text{G6P} \rightleftharpoons \text{G1P}$:

(enzyme : phosphoglucomutase)

– 3. Synthèse de l'UDP-glucose

enzyme : UDP-glucose pyrophosphorylase

réaction :

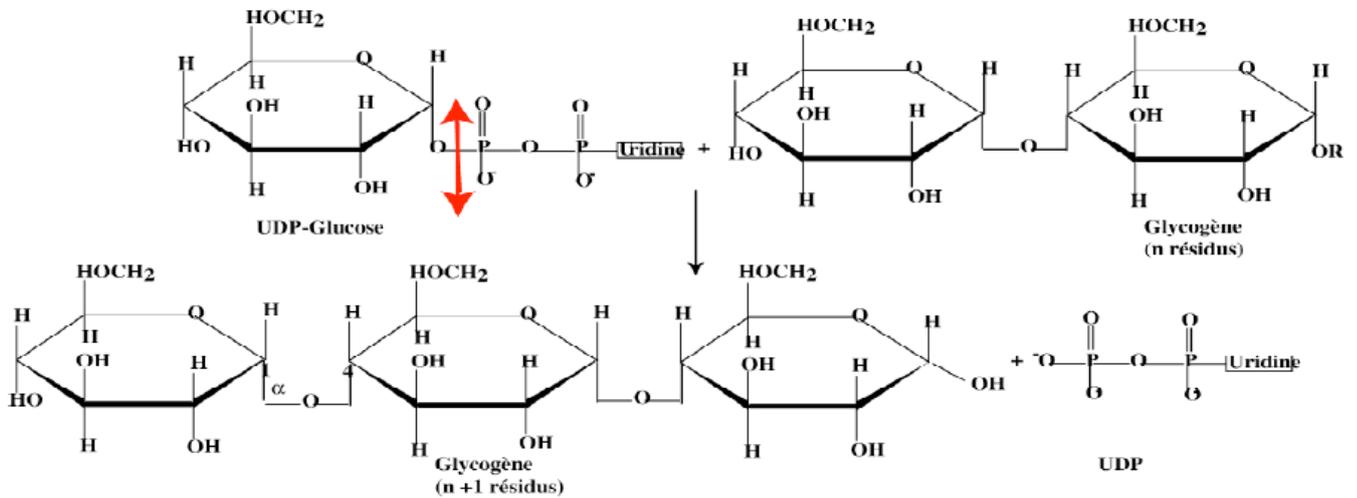


–4. Amorçage de la synthèse

- sur une protéine : la glycogénine fixation covalente d'un glucose par autoglycosylation puis polymérisation d'une courte chaîne de glucose α 1-4.

– **5. Elongation** des chaînes de glycogène par la glycogène synthase à partir d'UDP-glucose

- Réaction



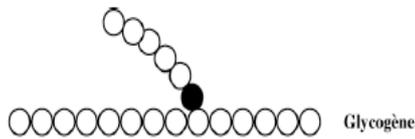
- resynthèse de l'UTP : (nucléoside diphosphate kinase)



• **6. Formation des branchements en α 1,6**

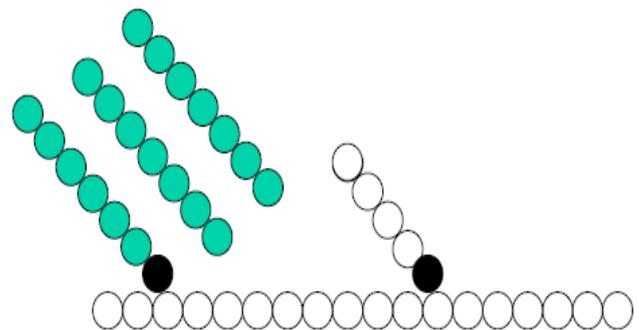
- Environ tous les 4-8 glucoses

Glycogène synthase : liaison alpha 1-4



• **7. Bilan à partir du G6P**

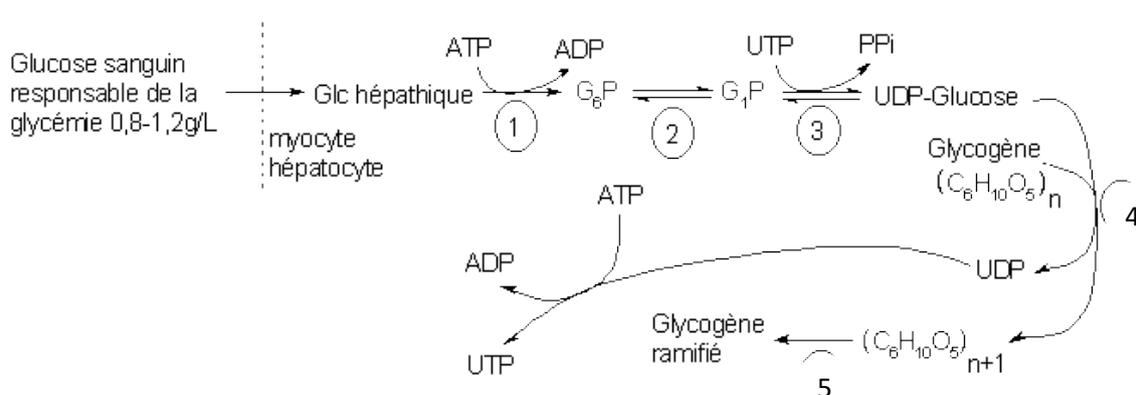
- ajouter une molécule de glucose à la molécule de glycogène à partir de G6P consomme une liaison riche en énergie d'ATP



• **8. Bilan à partir du glucose**

- ajouter une molécule de glucose à la molécule de glycogène à partir du glucose libre consomme 2 liaisons riches en énergie d'ATP

Transférane enzyme-branchant : liaison alpha 1-6



1 Glucokinase (= kinase : ajoute un acide phosphorique)

2 Phosphoglucomutase = mutase

3 UDP glucophosphorylase

4 Glycogénosynthase

5 Enzyme branchante

Elle a un rôle dans l'état post-absorptif (à distance des repas)

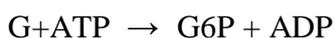
--- apport de glucose au cerveau, globules rouges, muscles en exercice

---Localisation hépatique (rénale et musculaire)

On remarque aussi qu'il y a :

- présence dans le cytosol : surtout muscle et foie mais il y a un peu de glycogène dans beaucoup de tissus
- synthèse nécessite de l'énergie sous forme d'ATP et d'UTP
- Principales étapes :

1. Phosphorylation du glucose

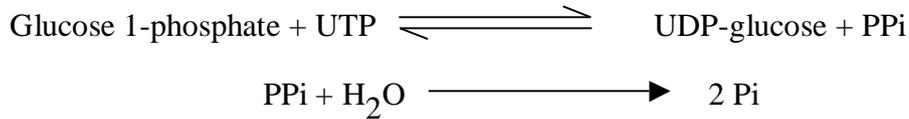


- glucokinase (une des isoformes d'hexokinase), faible affinité pour le glucose : foie pancréas
- autres isoformes d'hexokinase, forte affinité pour le glucose : autres tissus.

2. Interconversion réversible $G6P \rightleftharpoons G1P$

(enzyme : phosphoglucomutase)

3. Synthèse de l'UDP-glucose enzyme : UDP-glucose pyrophosphorylase réaction :



4. Amorce de la synthèse

sur une protéine : la glycogénine fixation covalente d'un glucose par auto glucosylation puis polymérisation d'une courte chaîne de glucose α 1-4

5. Elongation des chaînes de glycogène par la glycogène synthase à partir d'UDP-glucose

6. Formation des branchements en α 1, 6

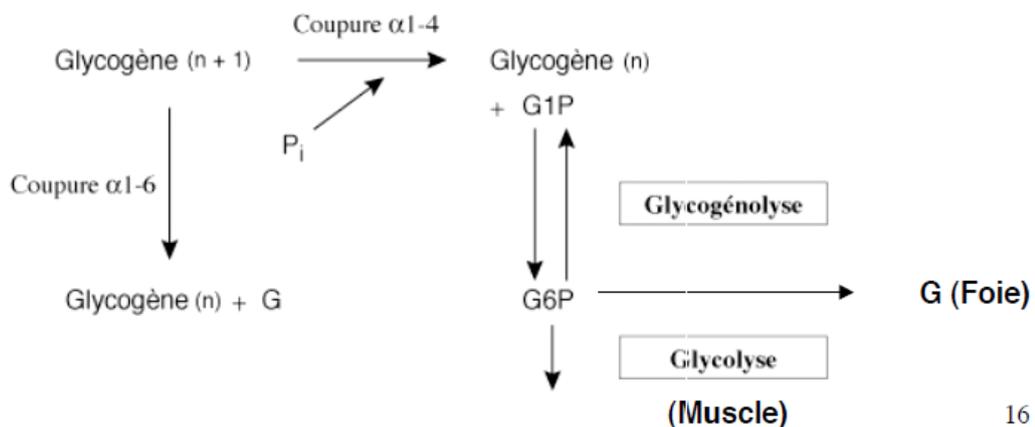
7. Bilan à partir du G6P

ajouter une molécule de glucose à la molécule de glycogène à partir de G6P consomme une liaison riche en énergie d'ATP

8. Bilan à partir du glucose ajouter une molécule de glucose à la molécule de glycogène à partir du glucose libre consomme 2 liaisons riches en énergie d'ATP.

LA GLYCOGENOLYSE

- **voie différente de la voie de synthèse**
- **libère du G1P à partir des extrémités non réductrices par coupure des liaisons α -1,4**
- **libère du glucose libre à partir des extrémités non réductrices par coupure des liaisons α -1,6.**



16

1. Coupure des chaînes α -1,4 par la glycogène phosphorylase

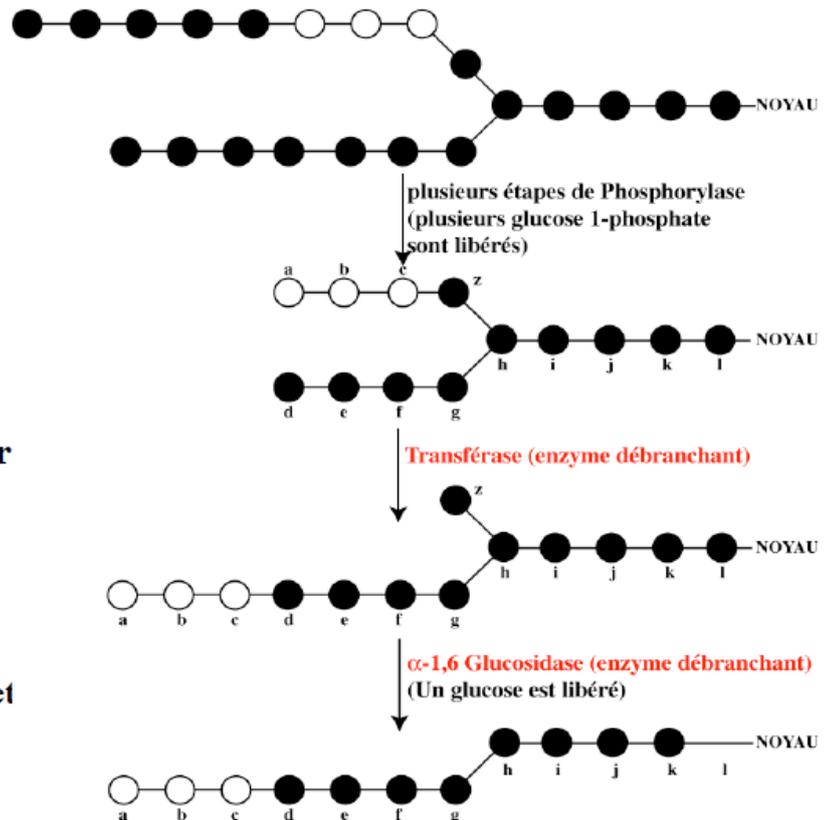
➤ réaction de phosphorolyse

➤ Pi : phosphate inorganique venant du milieu intra-cellulaire

– **2. Coupure des branchements**

• **enzyme : enzyme débranchant avec deux activités**

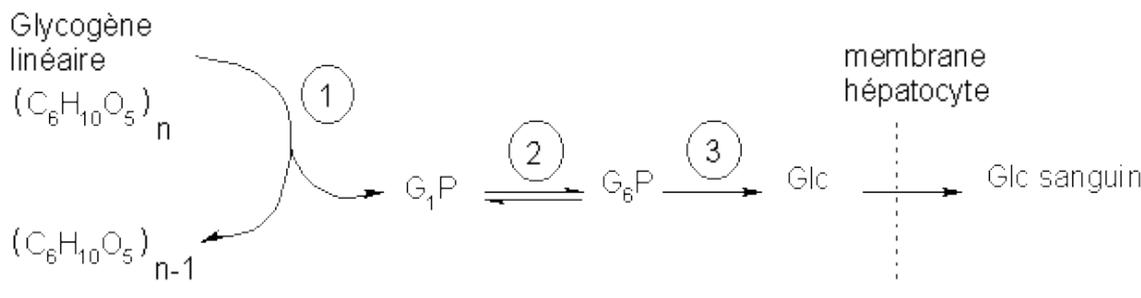
- **transférase**
- **α -1,6 glucosidase : libère un glucose libre.**



– **3. Conversion G1P en G6P**

– **4. Libération du glucose libre par la glucose 6 phosphatase**

- **enzyme qui n'existe que dans le foie (le rein et l'intestin)**
- **$G6P \rightarrow G + P_i$**
- **étape finale de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse hépatique**



1. Phosphorylase
2. Phosphoglucomutase
3. Glucose phosphatase

Elle est caractérisée par

Une voie différente de la voie de synthèse

Une libération du G1P à partir des extrémités non réductrices par coupure des liaisons α -1,4

Une libération du glucose libre à partir des extrémités non réductrices par coupure des liaisons α -1,6.

Une coupure des chaînes α -1,4 par la glycogène phosphorylase

- réaction de phosphorolyse
- Pi : phosphate inorganique venant du milieu intracellulaire

Une coupure des branchements par une enzyme débranchant :

---transférase

--- α 1-6 glucosidase qui libère un glucose

Une conversion de G1P en G6P

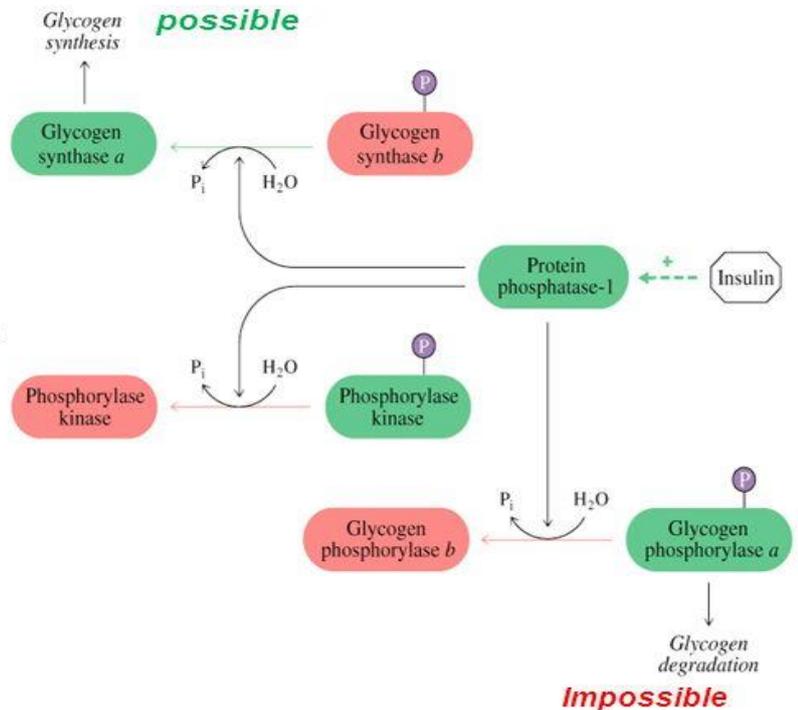
Une libération du Glucose par la glucose 6 phosphatase soit une enzyme qui n'existe que dans le foie (le rein et l'intestin) et le G6P donne le glucose +Pi et enfin une étape de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse. Seul, cependant, le Glucose est capable de traverser la membrane plasmique, (G1P ou G₆P sont incapables de sortir de la cellule). La glucose phosphatase n'existe que dans le foie malgré que dans le muscle il y a une réserve de glycogène. On peut dire que le foie a un rôle central dans le métabolisme du glucose qui se résume en :

- Le premier organe traversé.

Inter-régulation glycogénolyse et glycogénogenèse

Foie: période post-prandiale

- Hyperglycémie
 - Inhibition allostérique de la glycogène phosphorylase b: **glycogénolyse verrouillée**
 - Sécrétion de l'**insuline**
 - Activation d'une phosphatase
 - Activation de la glycogène synthase
 - **Activation de la glycogénogenèse**



- Il stocke le glucose en **glycogène**.
- Il synthétise du glucose à partir des autres oses, et de précurseurs non glucidiques (**néoglucogenèse**).
- C'est le seul organe (avec le rein) capable de libérer du glucose dans le sang (**moteur de la glycémie**).

REGULATION

– A. Vue générale de la régulation du métabolisme du glycogène

Régulation réciproque, étroitement contrôlée de la synthèse et de la dégradation

➤ foie :

-*** synthèse de glycogène pendant les périodes post-prandiales

- ***dégradation pendant les périodes post-absorptives

➤ muscle :

*** synthèse de glycogène pendant les périodes de repos et après les repas

***dégradation pendant l'exercice

➤ régulation des trois enzymes clefs :

/*** glycogène synthase,

-*** glycogène phosphorylase,

- ***phosphorylase kinase : enzyme qui active la glycogène phosphorylase :

Formée de plusieurs sous-unités dont une est la calmoduline qui lie le calcium.

– B. Premier niveau de régulation : Régulation allostérique

Régulation par le niveau des métabolites et les besoins en énergie de la cellule.

– C. Deuxième niveau de régulation : Régulation covalente par les hormones, phosphorylation/déphosphorylation des enzymes sur Ser/Thr.

• forme a : active

• forme b : moins active

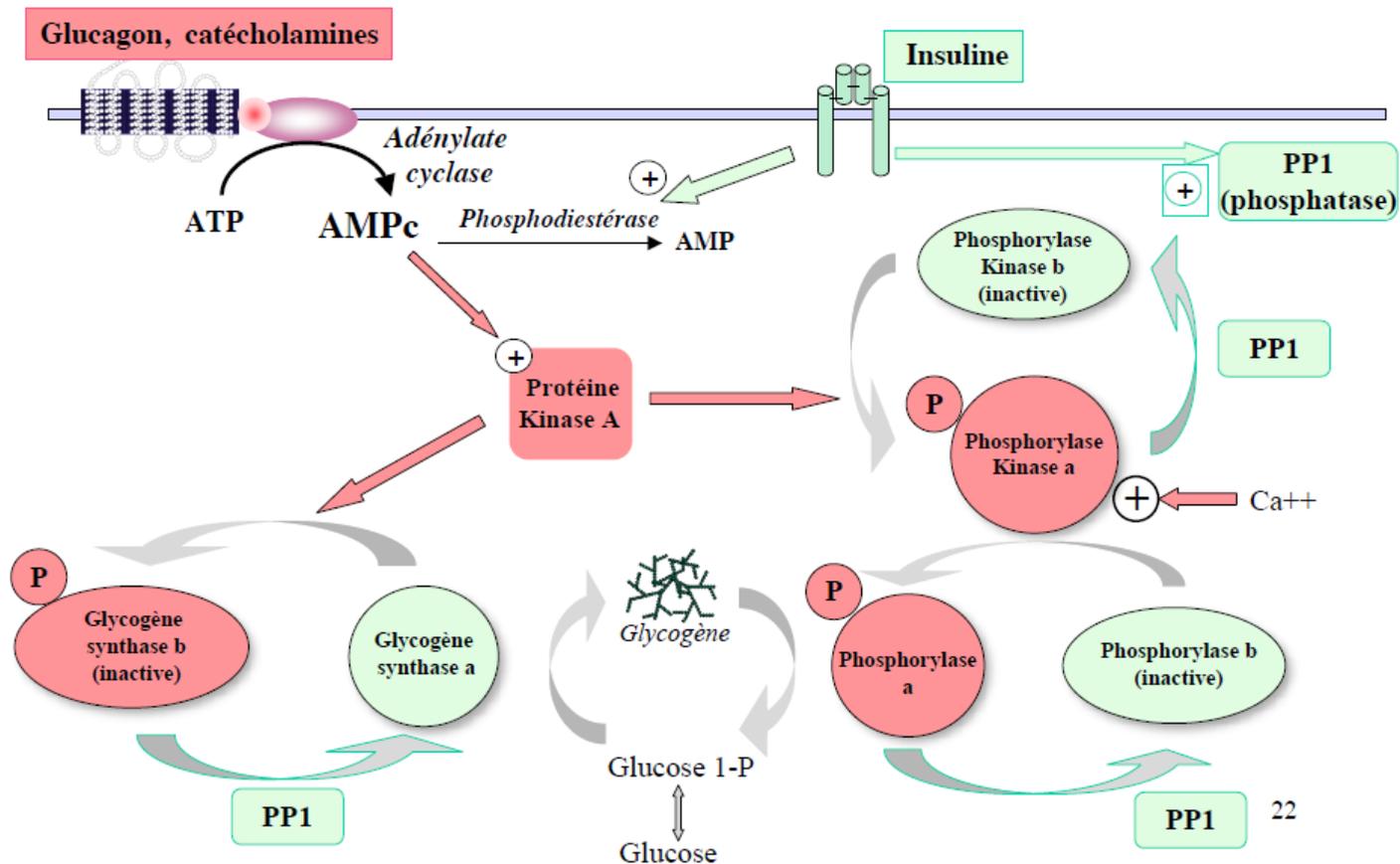
Pour les 3 enzymes : glycogène synthase / glycogène

phosphorylase / phosphorylase kinase :

➤ phosphorylation : glucagon (foie), adrénaline (foie, muscles)

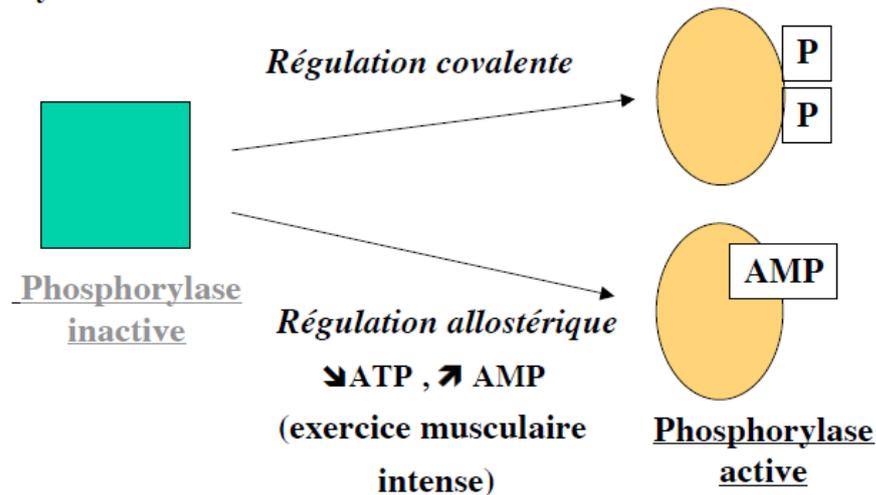
➤ déphosphorylation : insuline (foie, muscle)

Contrôle coordonné de la glycogénolyse et de la glycogénogenèse Régulation covalente dans le foie



- **Régulation covalente** par des mécanismes semblables à ceux décrits dans le foie avec une activation par les catécholamines et le calcium (augmentation du calcium intracellulaire lors de la contraction musculaire) et une inhibition par l'insuline.

- **Activation allostérique** par l'AMP, inhibition allostérique par l'ATP de la forme déphosphorylée



(Il faut se souvenir que contrairement au foie, le muscle ne libère pas de glucose dans le sang)

23

La glycolyse

La glycolyse est la première chaîne du catabolisme des glucides, elle s'effectue en **anaérobie** dans le cytosol (sans apport d'oxygène) par des enzymes solubles de toutes les cellules sauf les adipocytes (utilisent les acides gras) et le foie (utilise les acides aminés). Elle est définie comme la séquence de réactions enzymatiques conduisant à la transformation, dans le cytosol, du glucose en pyruvate. Stratégie chimique : phosphorylation du glucose et conversion d'intermédiaires phosphorylés en composés à haut potentiel de transfert de groupements phosphate et transfert de groupements phosphate conduisant à la synthèse d'ATP, ainsi que la formation de pyruvate qui aura plusieurs destinées.

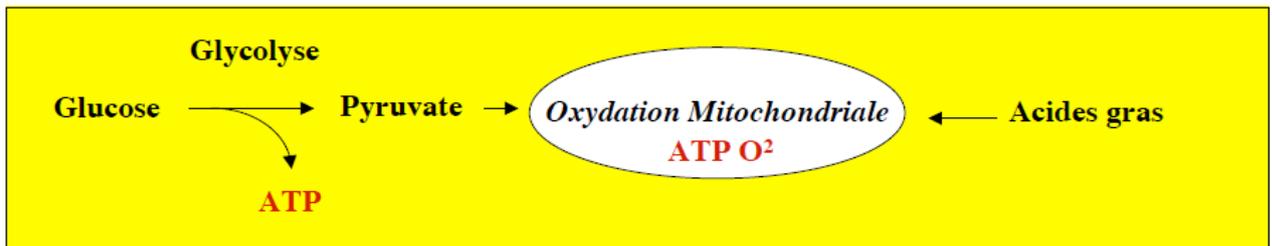
- **GLUCOSE**



- **ACIDES GRAS**



- Tous les tissus (cerveau : 50% de l'utilisation journalière). 200-300 g/jour
- Muscles, Foie (le cerveau n'oxyde pas d'acides gras).



Bilan énergétique

La glycolyse peut être divisée en trois grandes parties :

1. **Activation du glucose** avec consommation d'énergie (2 ATP) :
 - Le premier du glucose au glucose-6-phosphate.
 - Le deuxième du fructose-6-phosphate au fructose-1,6-biphosphate
2. **Formation du glycéraldéhyde.**
3. Synthèse du pyruvate et **formation de molécules riches en énergie** (4 ATP et 2 NADH, H⁺) :
 - Les deux premiers ATP du 1,3-Biphosphoglycérate au 3-Phosphoglycérate.
 - Les deux derniers ATP du phosphoénolpyruvate à l'énolpyruvate.
 - Les deux NADH, H⁺ du Glycéraldéhyde-3-phosphate au 1,3-Biphosphoglycérate ; ils permettront chacun d'eux la formation théorique de 2 ATP chacun (en réalité de 1,5 ATP chacun).

Le bilan final théorique est donc de **6 ATP** (en réalité de **5 ATP**).

Régulation de la glycolyse

Dans les voies métaboliques, les enzymes qui catalysent des réactions irréversibles sont des sites potentiels de contrôle. Au niveau de la glycolyse les enzymes sont régulés par trois mécanismes : les régulations par des effecteurs allostériques, les régulations par phosphorylations/déphosphorylation et l'expression des gènes de ces enzymes.

Au niveau de la glycolyse on met en évidence essentiellement trois réactions irréversibles :

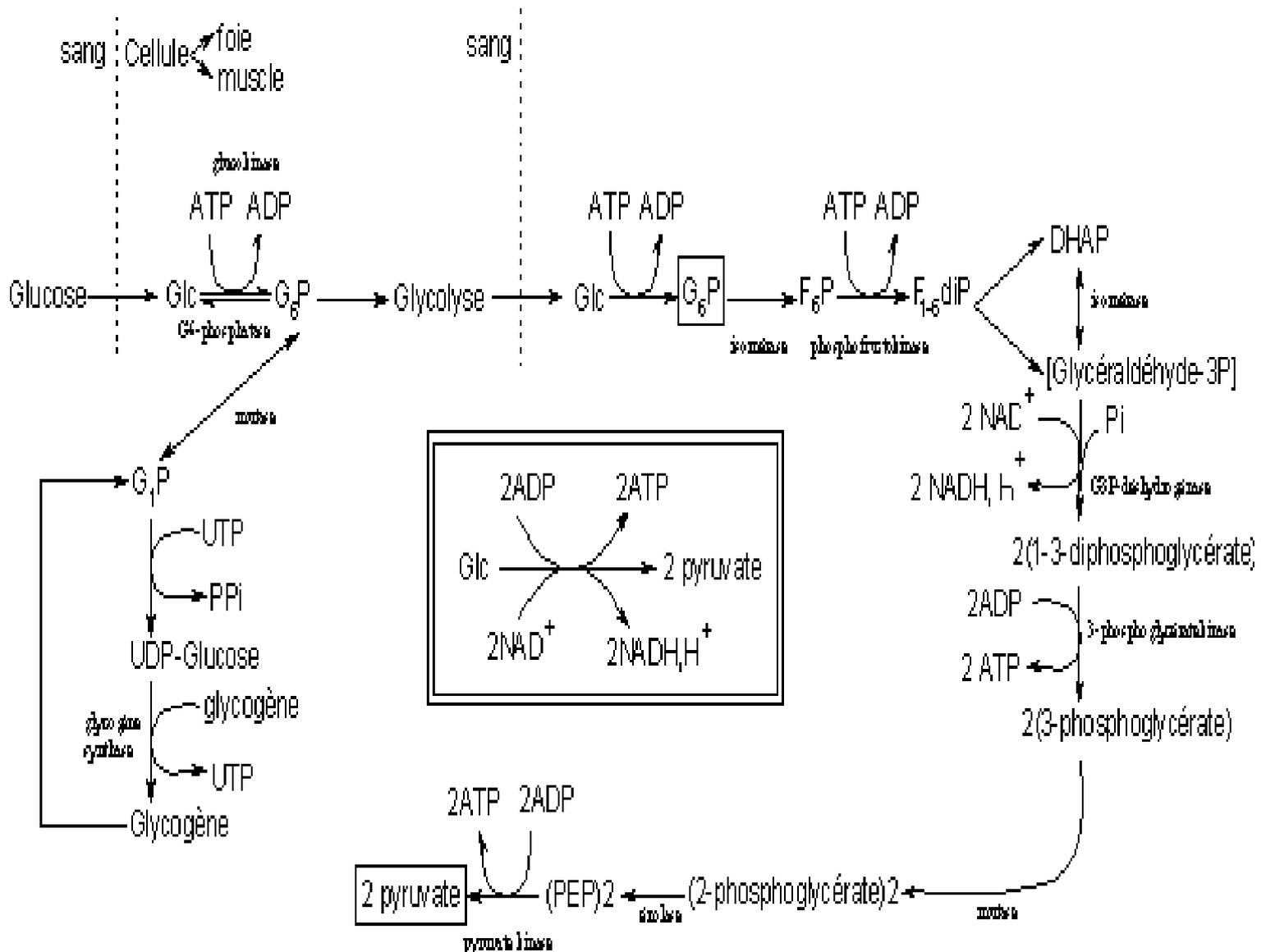
- La réaction de trans-phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate catalysée par la **glucokinase** ou l'**hexokinase**. L'hexokinase est inhibée par le glucose-6-phosphate.
- La réaction de transphosphorylation du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-biphosphate catalysée par la **6-phosphofructokinase**. Cette enzyme est inhibée par l'ATP, le citrate, le glucagon (foie) et l'adrénaline (muscle), et est activé par l'insuline et l'AMP.
- La réaction de transphosphorylation de l'acide phospho-énol-pyruvique en acide énol-pyruvique catalysée par la **pyruvate-kinase**. Cette enzyme est inhibée par le pyruvate, l'alanine, l'ATP et le NADH, H⁺.

On retiendra globalement qu'il y a :

- **Inhibition** de la glycolyse lorsque l'organisme est en excès d'énergie et donc par l'**excès d'ATP**, le **citrate** dont la concentration cytosolique augmente, le **glucagon**, l'**adrénaline** et l'**acidose**.

➤ Activation de la glycolyse lorsque l'organisme est en déficit d'énergie et donc par l'excès d'ADP et d'AMP, l'insuline et l'alcalose

Cet ensemble de réactions s'effectue dans le cytosol. La glycolyse s'effectue en milieu anaérobie et reste caractérisé par :



* 9 ETAPES A PARTIR DU GLUCOSE

* 3 REACTIONS IRREVERSIBLES;

6 REACTIONS A L'EQUILIBRE

* LOCALISATION CYTOPLASMIQUE

* EN AEROBIE: OXYDATION COMPLETE

CO₂ ET H₂O

38ATP

* EN ANAEROBIE

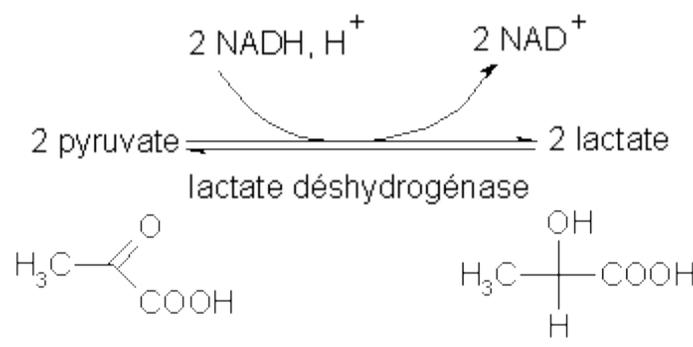
2 PYRUVATE

2ATP

- muscle lors d'un effort prolongé
- globule rouge (pas de mitochondrie)

Devenir des 2 molécules de pyruvate

Deux devenir différents suivant la situation anaérobie (O₂) ou aérobie (O₂).



La voie de dégradation du glucose en pyruvate est presque universelle (animaux, végétaux et microorganismes)

Métabolisme du pyruvate

Suite à la glycolyse les deux pyruvates, formés à partir d'une molécule de glucose, auront plusieurs destinées :

❖ En **aérobie** (avec consommation d'O₂), le pyruvate aura différents devenirs suivant les besoins de l'organisme :

➤ Le pyruvate entrera dans la mitochondrie pour être transformé en ACoA (Acétylcoenzyme A). Cette étape sera responsable de la synthèse d'un NADH, H⁺. L'ACoA aura lui aussi plusieurs destinées :

- Il entrera dans le cycle de Krebs.
- Il jouera le rôle de précurseurs pour des réactions de synthèse (métabolisme des lipides).
- Le pyruvate pourra également jouer un rôle dans la synthèse d'acides aminés.

❖ En **anaérobie** (sans consommation d'O₂), le pyruvate aura différents devenirs suivant l'organisme dans lequel il se trouve :

Chez l'Homme, le pyruvate formera de l'acide lactique (lactate) par la **lactate-déshydrogénase**, avec consommation d'un NADH, H⁺ (formé au niveau de la glycolyse). Le lactate formé est envoyé continuellement vers le foie permettant ainsi une production rapide d'énergie lors d'un effort important ; une partie de lactate sera également éliminé dans les urines.

➤ Chez les levures, le pyruvate formera de l'éthanol (fermentation alcoolique) avec également consommation d'un NADH, H⁺.

Le cycle de Krebs

Le cycle de Krebs (ou cycle tricarboxylique ou cycle de l'acide citrique) est la plateforme énergétique de la cellule, continuant le catabolisme des glucides après la glycolyse. Il se réalise dans la matrice mitochondriale et se fait exclusivement en aérobie.

Le cycle a différents rôles :

- la dégradation du substrat (ACoA) en CO₂ grâce à l'oxygène,
- la prise en charge d'hydrogène et d'électrons riches en énergie par les FAD et les NAD⁺,
- la production d'énergie sous forme d'ATP.

Attention, les érythrocytes (globules rouges) ne possèdent pas d'organites et donc pas de mitochondrie qui est indispensable à la réalisation du cycle de Krebs. De cette manière ils utilisent uniquement l'énergie produite par la glycolyse, le pyruvate sera quant à lui transformé en acide lactique.

Les différentes étapes du cycle de Krebs

Le cycle est composé de 9 grandes étapes, faisant intervenir 8 enzymes :

1. Réaction de **condensation** de l'acétylcoenzyme A (ACoA) et de l'oxaloacétate en citrate catalysée par la **citrate-synthase**. Cette réaction nécessite une molécule d' H_2O et relargue une molécule de CoA-SH.
2. Réaction d'**isomérisation** du citrate en isocitrate catalysée par l'**aconitase**.
3. Réaction de **déshydrogénation** de l'isocitrate en oxalosuccinate catalysée par l'**isocitrate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de NADH, H^+ à partir de NAD^+ .
4. Réaction de **β -décarboxylation non oxydative** de l'oxalosuccinate en α -cétoglutarate. Cette réaction entraîne un dégagement de CO_2 .
5. Réaction de **α -décarboxylation oxydative** de l' α -cétoglutarate en succinyl-CoA catalysée par l' **α -cétoglutarate-déshydrogénase**. Cette réaction nécessite une molécule de CoA-SH et entraîne un dégagement de CO_2 ; elle permet également la formation de NADH, H^+ à partir de NAD^+ .
6. Réaction de **transphosphorylation** du succinyl-CoA en succinate catalysée par la **succinate-thiokinase**. Cette réaction nécessite une molécule de phosphate et relargue une molécule de CoA-SH ; elle permet également la formation de GTP à partir de GDP.
7. Réaction de **déshydrogénation** du succinate en fumarate catalysée par la **succinate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de $FADH_2$ à partir de FAD.
8. Réaction d'**hydratation** du fumarate en malate catalysée par la **fumarase**. Cette réaction nécessite une molécule d' H_2O .
9. Réaction de **déshydrogénation** du malate en oxaloacétate catalysée par la **malate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de NADH, H^+ à partir de NAD^+ .

Bilan du cycle de Krebs

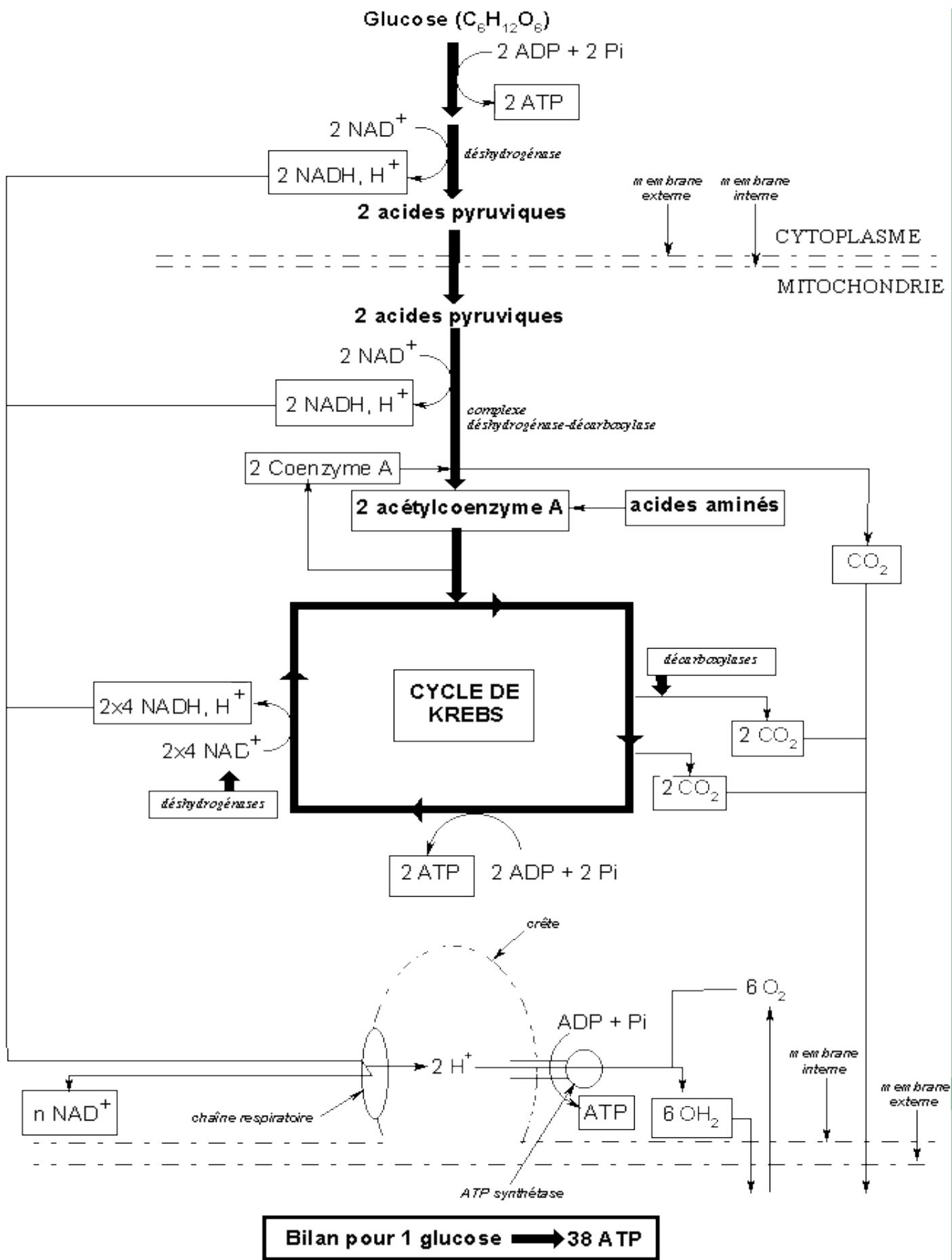
En aérobie l'acétylcoenzyme A entre dans le cycle de Krebs. Un tour de cycle, c'est-à-dire l'utilisation d'une molécule d'acétylcoenzyme A permet la formation :

- **3 NADH, H⁺** qui permettront théoriquement la formation de 3 ATP chacun au niveau de la chaîne respiratoire (2,5 ATP en réalité), et donc au total la formation de **9 ATP (7,5 ATP en réalité)**.
- **1 FADH₂** qui permettra théoriquement la formation de **2 ATP** au niveau de la chaîne respiratoire (**1,5 ATP** en réalité).
- **1 ATP.**

De cette manière **une molécule d'acétylcoenzyme A** permet la formation théorique de **12 ATP (10 ATP en réalité)**.

Régulation du cycle de Krebs

Au niveau du cycle de Krebs on met en évidence essentiellement une réaction soumise à régulation, la réaction de déshydrogénation de l'isocitrate à l'oxalosuccinate catalysée par l'isocitrate déshydrogénase. Cette enzyme est inhibée par l'excès d'ATP et activée par le NAD et le FAD. D'autre part la régénération d'oxaloacétate est nécessaire pour que le cycle de Krebs fonctionne à flux constant. En effet l'oxaloacétate joue un rôle dans un certain nombre de métabolismes, son apport régulier au cycle de Krebs est permis par les acides aminés



Il est important de préciser que les différentes voies métaboliques ne sont pas isolées les unes des autres mais qu'il existe des liens entre elles. On remarque que le galactose et le fructose ne sont pas stockés dans l'organisme, ils proviennent de l'alimentation et rejoignent le métabolisme du glucide au niveau de la voie de réserve ou au niveau de la glycolyse suivant les tissus. On note également que le galactose et le fructose ne sont pas soumis à une régulation hormonale.

Le **galactose** peut rentrer dans la voie de réserve du glucose, l'UDP-galactose étant en équilibre avec l'UDP-glucose, réaction catalysé par l'**UDP-galactose-épimérase** et peut rentrer dans la voie de la glycolyse par isomérisation entre le galactose-6-phosphate et le glucose-6-phosphate.

Le **fructose** possède un catabolisme beaucoup plus rapide que le glucose, surtout grâce à la fructokinase qui a une activité beaucoup plus importante que la glucokinase. Le fructose peut également participer à la voie de réserve, le fructose-6-phosphate étant en équilibre avec le glucose-6-phosphate, réaction catalysé par la **phospho-hexose-isomérase**. La plupart du fructose est métabolisé au niveau du foie en fructose 1-phosphate qui sera scindé en glycéraldéhyde et dihydroacétone afin de rejoindre la voie de la glycolyse.