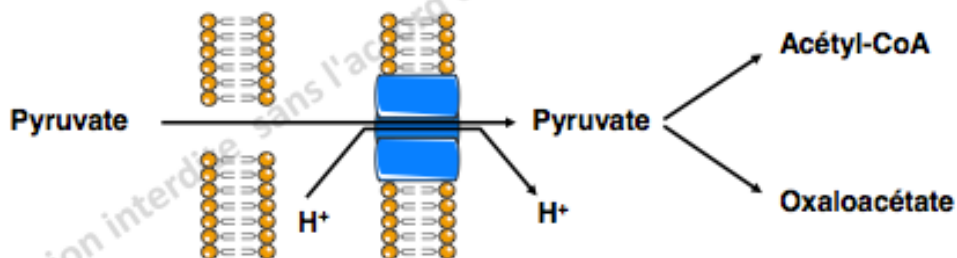


# I/ DEVENIR DU PYRUVATE

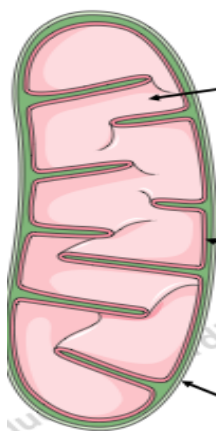
## 1) translocation du Pyruvate

Le pyruvate issu de la glycolyse :

- **Diffuse** à travers la **membrane mitochondriale externe**
- Utilise un **symport avec H<sup>+</sup>** → la **pyruvate translocase** pour passer la **membrane mitochondriale interne** (celle-ci étant imperméable aux petites molécules comme le pyruvate)



## 2) la mitochondrie



### Matrice contient :

Pyruvate Déshydrogénase,  
Enzymes du Cycle du citrate (- 1enzyme)  
Enzymes de la β-oxydation (- 1enzyme)  
Enzymes du métabolisme des acides aminés

### Membrane interne mitochondriale

Membrane imperméable et très sélective

- Possède de nombreuses protéines de transport (pyruvate...)
- Contient les éléments de la CRM
- Contient l'ATP-synthase

### Membrane externe mitochondriale

Membrane perméable et peu sélective

## 3) décarboxylation oxydative du Pyruvate

**Pyruvate :**

- **Fort potentiel énergétique** → **néoglucogénèse**
- **Faible potentiel énergétique** → **cycle de Krebs** avec transformation en Acetyl-CoA

**Transformation mitochondriale irréversible** ( $\Delta G'_0 = -33,5$  KJ/mole) **du Pyruvate en Acetyl-CoA** grâce à la **Pyruvate déshydrogénase** (PDH).

**PDH** → complexe **multi-enzymatique** (E1, E2, E3) associé à **5 coenzymes** :

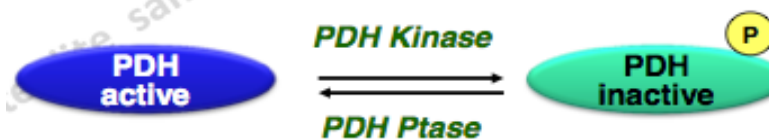
E1	Thiamine Pyrophosphate (TPP)
E2	Acide Lipoïque (catalytique) + CoA-SH (stœchiométrique)
E3	NAD <sup>+</sup> /NADH (stœchiométrique) + FAD/FADH <sub>2</sub> (catalytique)



Voir ronéo/poly pour réaction détaillée

**Régulation de PDH :**

- ✓ **Par modifications covalentes** (sur E1) : la forme active de PDH est déphosphorylée



**PDH Kinase phosphoryle PDH** → désactivation de PDH

Régulation allostérique de PDH kinase :

- **Effecteurs positifs** : ATP, NADH, Acetyl-CoA
- **Effecteur négatifs** : ADP, NAD<sup>+</sup>, CoA-SH

**PDH Phosphatase déphosphoryle PDH** → activation de PDH

Régulation allostérique de PDH phosphatase :

➤ Effecteurs positifs : **Pyruvate, Ca<sup>2+</sup>** (dans le muscle)  
(ainsi le Ca<sup>2+</sup> permet d'activer la PDH et donc l'activation du cycle de krebs)

✓ **Par régulation allostérique de la forme déphosphorylée** (E2 + E3) **de PDH** (donc PDH active) :

➤ Effecteur positifs : **CoA-SH, NAD**

➤ Effecteurs négatifs : **Acetyl-CoA, NADH,**

✓ **Lors d'un jeûne** :

↗ de la transcription des gènes codant pour PDH kinase + ↘ de la transcription des gènes codant pour la PDH phosphatase donc :

### Pyruvate Déshydrogénase phosphorylée inactive ↑

- **Bloque** le catabolisme du glucose par les tissus (muscles et autres) / produit des précurseurs de la néoglucogenèse
- **Orientation** du métabolisme vers une utilisation des lipides
- **Augmente** la protéolyse musculaire pour produire des précurseurs de la néoglucogenèse

➔ Le glucose disponible pour une utilisation par le cerveau / érythrocytes

## II/ LE CYCLE DE KREBS/DU CITRATE

### 1) l'Acetyl-CoA

➔ Point de convergence des **glucides, lipides et protéines**

Il provient de :

- **L'oxydation des AG**
- La **cétolyse**
- La **dégradation oxydative des AA cétogènes**
- La **décarboxylation oxydative du Pyruvate** +++

Son devenir :

- **Fort niveau énergétique** ➔ va servir à la **synthèse de CC et d'AG**
- **Faible niveau énergétique** ➔ va être **transformé en citrate** (là il pourra soit continuer le cycle de Krebs, soit sortir de la mitochondrie)

### 2) introduction au cycle

- Le cycle est la **voie finale du catabolisme oxydatif** des molécules énergétiques (**glucose, AG, AA**)
- Il se déroule en **8 étapes** et a pour but la **dégradation de l'Acetyl-CoA en 2 CO<sub>2</sub>** (élimination de 2 C)
- Il permet de **réduire des coenzymes FAD et NAD<sup>+</sup>** (importance au niveau de la CRM)
- Le cycle se déroule **dans les mitochondries de toutes les cellules** (sauf érythrocytes ➔ pas de mitochondrie ➔ pas de cycle)
- Se déroule en **aérobie** (sinon la CRM ne fonctionne pas)

### 3) les étapes du cycle

#### Etape n°1 :

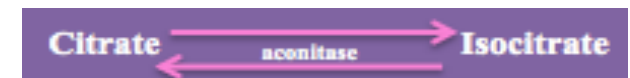
- **Irréversible**
- **point de régulation** du cycle
- $\Delta G^0$  très négatif ➔ réaction **très exergonique**



Si la charge énergétique augmente ➔ le flux du CK augment ➔ le citrate produit sert à sortir de la mitochondrie l'excédent d'acétyl-CoA vers le cytoplasme ➔ synthèse d'acides gras, de cholestérol

#### Etape n°2 :

- **Réversible**
- **Isomérisation**
- Co-facteurs : centre **fer-souffre + Glutathion**



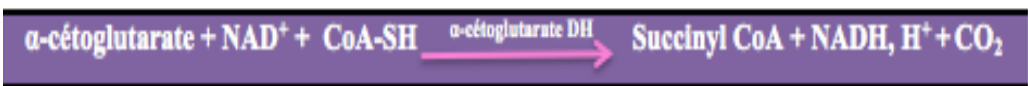
**Etape n°3 :**

- **Irréversible**
- **Etape limitante** du cycle
- **point de régulation principal** du cycle
- $\Delta G^0$  très négatif  $\rightarrow$  réaction **très exergonique**
- **décarboxylation oxydative** (libération d'un premier  $CO_2$ )
- réduction d'un  **$NAD^+$  en  $NADH_2$**



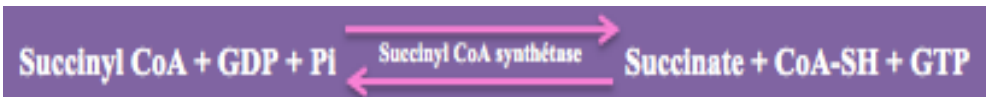
**Etape n°4 :**

- **Irréversible**
- **Etape limitante** du cycle
- **point de régulation** du cycle
- $\Delta G^0$  très négatif  $\rightarrow$  réaction **très exergonique**
- **décarboxylation oxydative** (libération d'un deuxième  $CO_2$ )
- réduction d'un  **$NAD^+$  en  $NADH_2$**
- consommation d'un  **$CoA-SH$**
- **substrats et produits de la réaction = carrefours métaboliques** (ces molécules font le lien entre le CK et d'autres voies)
- **$\alpha$ -cétooglutarate DH** = complexe enzymatique semblable à PDH



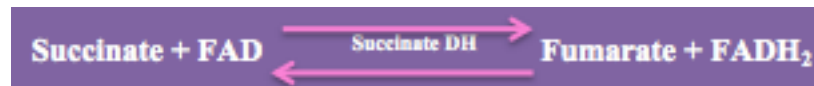
**Etape n°5 :**

- **Réversible**
- Formation d'un **GTP** (peut transférer un Phosphate à un ADP)
- Libération d'un  **$CoA-SH$**
- **seule étape** du cycle à fournir directement une **liaison riche en énergie**



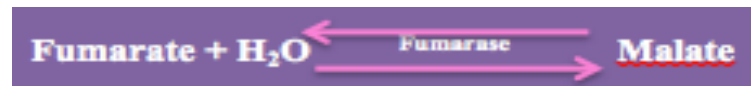
**Etape n°6 :**

- **Réversible**
- Réduction d'un **FAD en  $FADH_2$**
- **Succinate DH** = seule enzyme du cycle de Krebs associée au **complexe II de la CRM** présent sur la **membrane interne** (toutes les autres se situent dans la matrice mitochondriale)



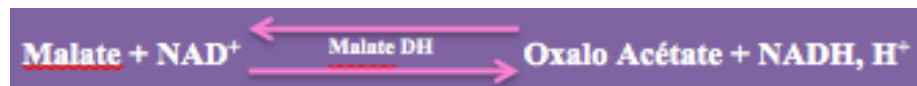
**Etape n°7 :**

- **Réversible**



**Etape n°8 :**

- **Irréversible**
- $\Delta G^0$  très positif  $\rightarrow$  réaction **très endergonique**  $\rightarrow$  l'équilibre est déplacé **en faveur du malate** ce qui permet de maintenir la **concentration d'OAA très basse**. Cependant, la réaction du cycle qui suit (citrate synthase) est très **fortement exergonique**  $\rightarrow$  **permet de maintenir le flux du cycle**
- réduction d'un  **$NAD^+$  en  $NADH_2$**

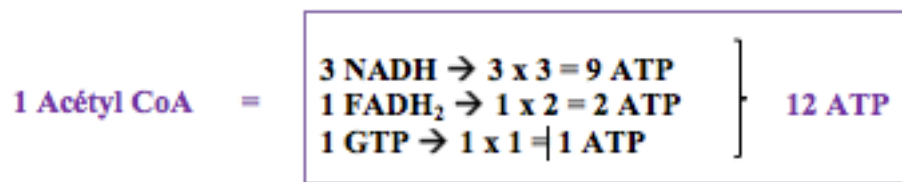


4) Bilan du cycle



**Bilan en ATP :**

- Un **NADH**, après être passé dans la CRM permet à l'ATP synthase de produire **3 ATP**.
- Un **FADH<sub>2</sub>**, après être passé dans la CRM permet à l'ATP synthase de produire **2 ATP**.
- Un **GTP** permettra de former **1 ATP** (indépendamment de la CRM).



5) Régulation du cycle

Le flux du cycle du citrate dépend de l'état énergétique de la cellule. Il est soumis à régulation au niveau de 3 enzymes :

- ✓ **Citrate synthase :**
  - *Activateurs* → ADP
  - *Inhibiteurs* → ATP, NADH, citrate, succinyl-CoA
- ✓ **Isocitrate deshydrogenase :**
  - *Activateurs* → ADP, CA<sub>2</sub><sup>+</sup> (muscle)
  - *Inhibiteurs* → ATP
- ✓ **α-cétoglutarate DH :**
  - *Activateurs* → ADP, CA<sub>2</sub><sup>+</sup> (muscle)
  - *Inhibiteurs* → ATP, NADH, succinyl CoA

**Le cycle du citrate est :**

- **Accélééré** si les besoins énergétiques sont **insatisfaits**
- **Freiné** si les besoins énergétiques sont **satisfaits**

➔ Le rapport [citrate] / [isocitrate] commande la vitesse de production d'acétyl-CoA cytosolique !

