

Tut'Rentrée 2013 - Biochimie

Cours 3 - Le Cycle de Krebs

I- Introduction

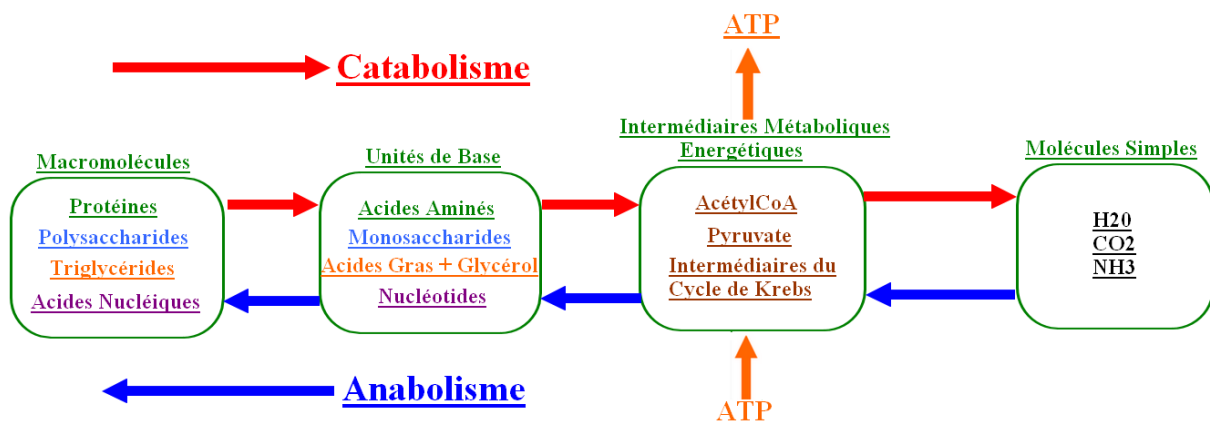
1) Rappels sur le Métabolisme

► Les **polymères** contenus dans la nourriture (*protéines, polysaccharides, graisses*) sont **dégradés en monomères** (*acides aminés, oses, acides gras*) par les enzymes digestives.

► Ces **monomères** sont **dégradés** en fragments plus petits par les **voies cataboliques** : ils forment un **pool de métabolites**

→ **selon la situation du métabolisme** (*période alimentaire, action des hormones*) les molécules du **pool de métabolites** vont être **orientées vers** :

- d'autres étapes de **dégradation** pour la **formation d'énergie** (*catabolisme*)
- des voies de **synthèses de molécules** (*anabolisme*)



2) L'Acétyl-CoA

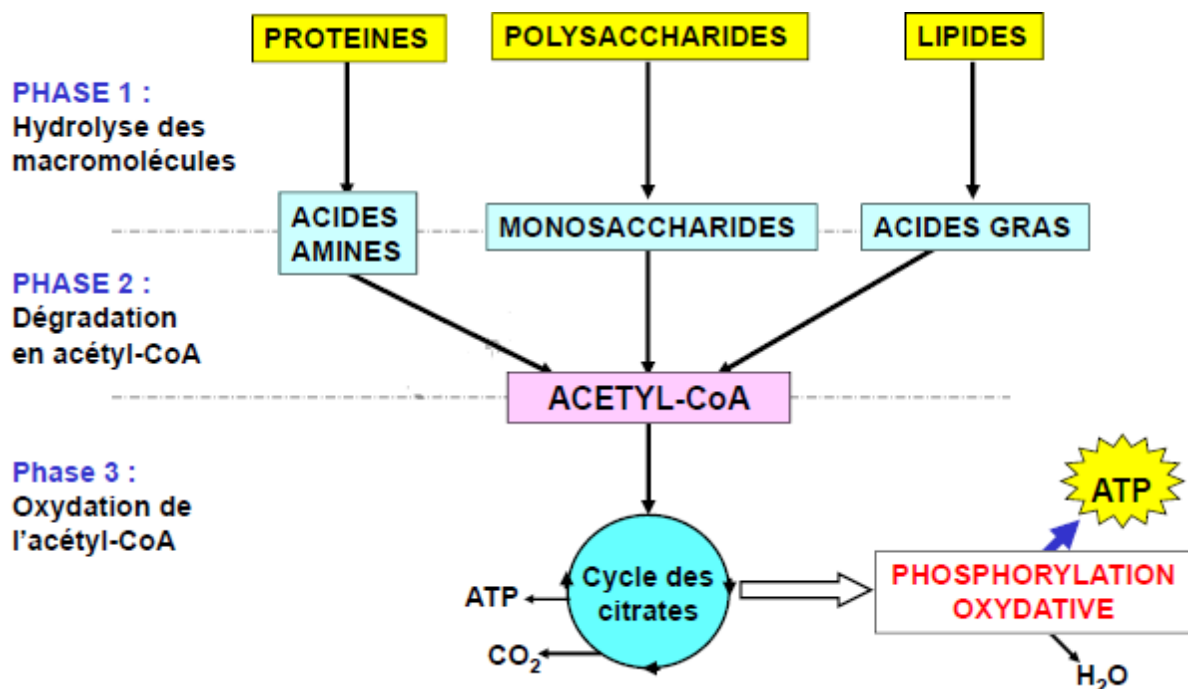
L'**Acétyl-CoA** est le **point de convergence des catabolismes** protéique, lipidique, et glucidique.

Il provient de :

- la dégradation de certains **Acides Aminés** dits "cétogènes"
- la dégradation de **corps cétoniques** (*cétolyse*)
- l'oxydation des **Acides Gras**
- la décarboxylation oxydative du **pyruvate** issu de la glycolyse

3) Le Cycle de Krebs

- ▶ Le **Cycle de Krebs** permet de **dégrader l'Acétyl-CoA** en 2 molécules de CO_2
→ c'est la **voie finale de l'oxydation des molécules énergétiques**
- ▶ Le **Cycle de Krebs** est **couplé à la Chaîne Respiratoire Mitochondriale (CRM)** : la dégradation de l'Acétyl-CoA par le cycle de Krebs fournit du NADH et du FADH_2 à la CRM, qui récupèrera leurs électrons pour fournir de l'énergie à l'ATP Synthase (cf. Cours 1)
→ le **Cycle de Krebs**, puisqu'il est couplé à la CRM, **ne fonctionne qu'en présence d'oxygène (catabolisme aérobie)**



- ▶ Le **Cycle de Krebs** se déroule **dans les mitochondries des cellules**
→ il a donc lieu dans **tous les organes SAUF les globules rouges**
- ▶ Le Cycle de Krebs n'est pas une voie anabolique, mais **la plupart des voies anaboliques ont pour point de départ des intermédiaires du Cycle de Krebs**.
→ on dit que le Cycle de Krebs est la **"plaque tournante du métabolisme"**

II- Devenir du Pyruvate

La **Glycolyse** permet la dégradation d'une molécule de glucose en **deux molécules de Pyruvate, dans le cytosol**

Selon les besoins énergétiques de la cellule, le Pyruvate peut alors se diriger vers le Cycle de Krebs pour permettre la production d'énergie.

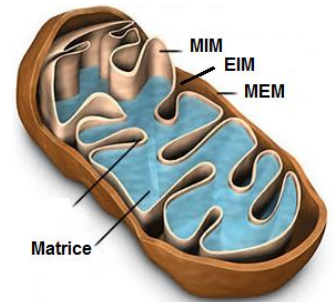
→ Il va pour cela être transformé en Acétyl-CoA dans la mitochondrie

1) La Mitochondrie

La **mitochondrie** est un **organite** dont la **matrice est séparée du cytosol** par une **double membrane**.

Cette double membrane est formée par :

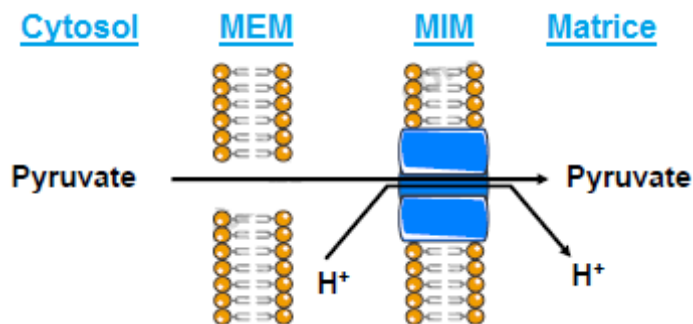
- la **membrane externe (MEM)**: perméable et peu sélective
- l'**espace intermembranaire (EIM)**
- la **membrane interne (MIM)**: imperméable et très sélective



2) Translocation du Pyruvate

Le **Pyruvate**, obtenu **dans le cytoplasme** grâce à la glycolyse, va

- **diffuser à travers la membrane externe**
- **utiliser la Pyruvate Translocase**, en passant avec un proton H^+ (*symport H^+*), afin de **franchir la MIM** et **pénétrer dans la matrice mitochondriale**



3) Devenir du Pyruvate

Le **Pyruvate** ainsi dans la mitochondrie peut rejoindre différentes voies selon le **niveau énergétique de la cellule** et la **période alimentaire** :

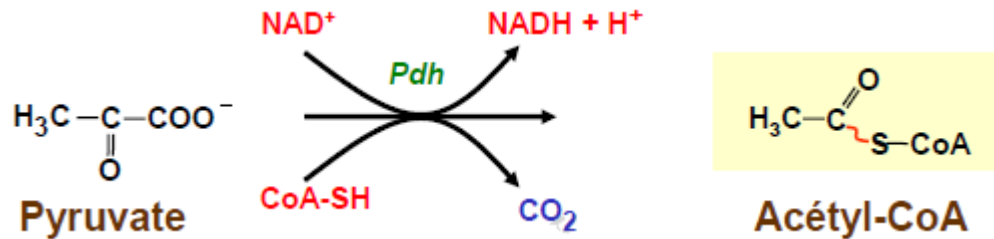
nous prendrons ici le cas du foie :

- ▶ si le **niveau énergétique** de la cellule est **bas**, le **Pyruvate** est **transformé en Acétyl-CoA** afin de rejoindre le Cycle de Krebs **pour la production d'énergie**
- ▶ si le **niveau énergétique** de la cellule **est haut**, le **Pyruvate** va rejoindre une voie anabolique pour permettre la **synthèse d'autres molécules** :
 - si le **niveau énergétique** de la cellule est **haut**, le **Cycle de Krebs** est **bloqué** (*voir plus loin*)
 - le Pyruvate va alors former soit de l'Oxalo-Acétate, soit de l'Acétyl-CoA, afin de permettre la **formation de Citrate** (*issu de la condensation de l'Oxalo-Acétate sur l'Acétyl-CoA, voir plus loin*)
 - le **Citrate** ainsi formé, dans la mitochondrie, ne pourra **pas poursuivre le Cycle de Krebs** car ce dernier est bloqué du fait du haut niveau énergétique de la cellule. le citrate **sortira donc dans le cytosol** pour rejoindre des **voies anaboliques**

4) Décarboxylation Oxydative du Pyruvate

La **décarboxylation oxydative du Pyruvate** permet de faire le **lien entre la Glycolyse et le Cycle de Krebs**.

C'est une **réaction irréversible**, catalysée par la **Pyruvate Déshydrogénase**



On parle de **décarboxylation** car le **Pyruvate perd un groupement COO⁻**

III- Les Etapes du Cycle

► Le Cycle de Krebs, ou *Cycle du Citrate*, comporte **8 réactions**.

→ Les **enzymes du cycle de Krebs** se situent dans la **matrice mitochondriale**
 - **SAUF** la **Succinate Déshydrogénase**, qui se situe sur la **membrane interne**

► L'**Acétyl-CoA** est la **porte d'entrée principale** dans le Cycle de Krebs, mais il est **possible de rejoindre le cycle** en cours de route **au niveau des intermédiaires** du Cycle de Krebs.

► Elimination de 2 Carbones sous forme de 2 CO₂
 → 4 réactions sur 8 sont des réactions d'oxydation

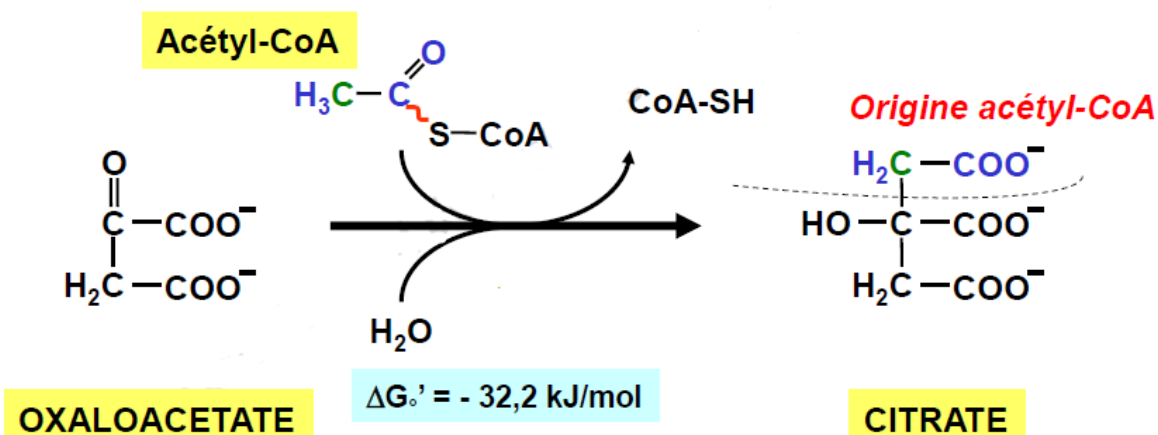
1) Phase d'introduction

Etape 1 :

► réaction :

→ **très exergonique**, se produisant même quand la concentration d'Oxaloacetate est faible dans la mitochondrie

→ **irréversible**



→ Le CoA-SH est régénéré.

- ▶ si la charge énergétique augmente : le flux du Cycle de Krebs diminue
 - le citrate produit sert à sortir l'excédent d'Acétyl-CoA de la mitochondrie vers le cytoplasme
 - l'Acétyl-CoA obtenu dans le cytosol va permettre la synthèse d'acides gras

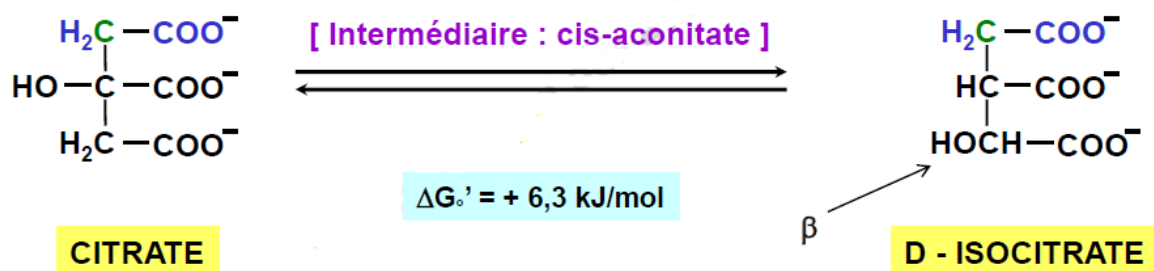
2) Phase de perte de 2 atomes de carbones

Etape 2 :

Réversible

2 étapes :

- ✓ Déshydratation pour former le cis-Aconitate
- ✓ Hydratation pour former l'isocitrate



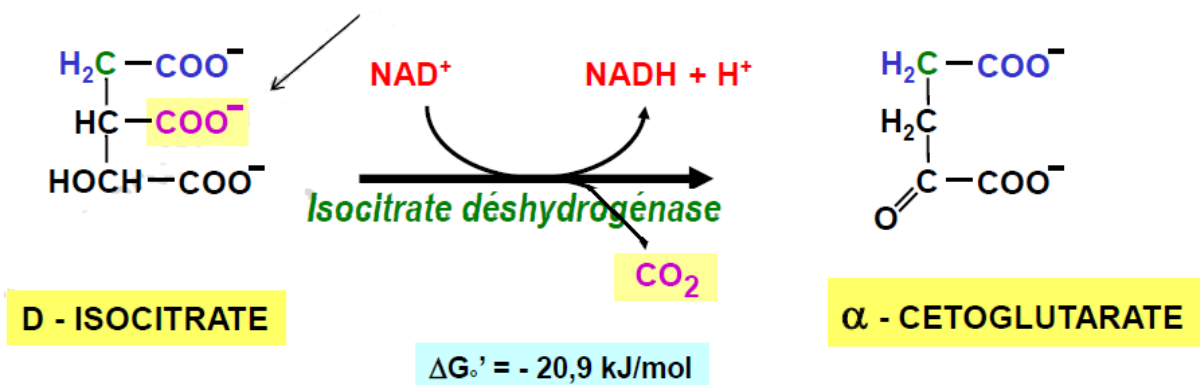
Cofacteurs : centre fer-soufre et glutathion

Déplacement stéréospécifique d'un -OH vers le C β provenant de l'OAA

Etape 3 : 1ère décarboxylation oxydative

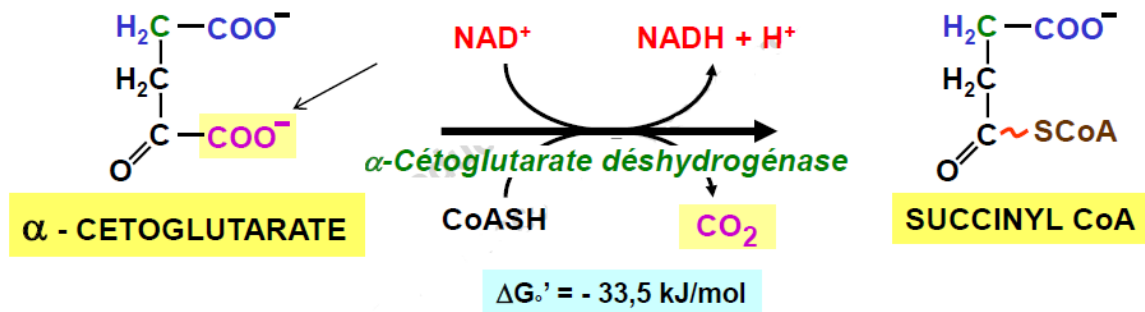
Produit NADH, irréversible

C'est un carbone de l'OAA qui est éliminé



Etape 4 : 2ème décarboxylation oxydative

Irréversible, produit le 2ème NADH du cycle
C'est un carbone de l'OAA qui est éliminé

 **α -cetoglutarate deshydrogénase :**

Complexe multienzymatique comprenant :

- ✓ 2 CoE libres : NAD⁺ et CoA-SH
- ✓ 3 CoE liés : TPP, acide lipoïque et FAD
- ✓ 3 apoenzymes : décarboxylase, transcétylase et déshydrogénase

Substrats et produit de cette réaction sont des carrefours métaboliques :

α -cetoglutarate :

Voie d'entrée dans le CK du catabolisme de certains AA

Navette malate-aspartate

Succinyl-CoA :

Element de base de la synthèse de l'hème

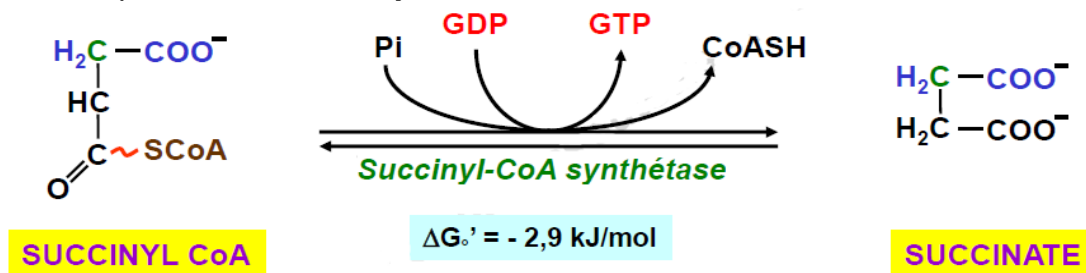
Utilisation non hépatique des CC

3) Phase de régénération de l'OAA**Etape 5 :**

La liaison riche en énergie du succinyl-CoA est transférée pour produire un GTP à partir de GDP et phosphate

Réversible

Cette étape est la seule du cycle à fournir directement une liaison riche en énergie

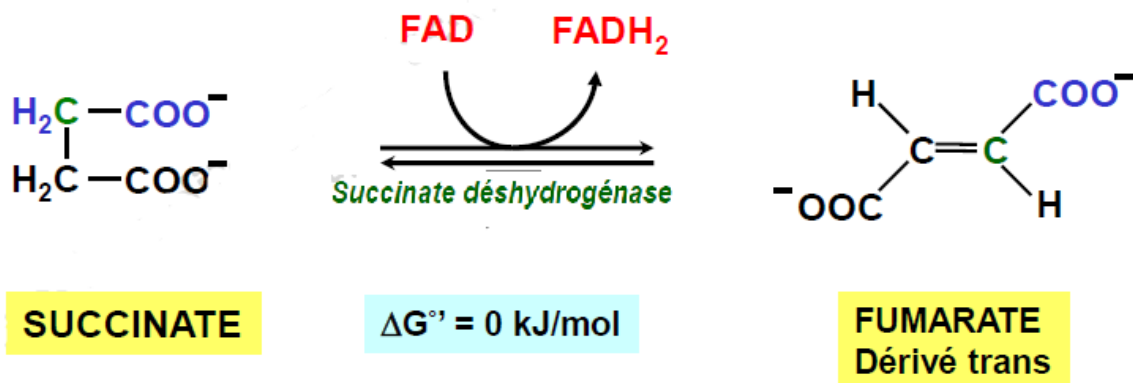


De là, le GTP peut facilement transférer son groupement γ -phosphorylé à l'ADP afin de donner un ATP :



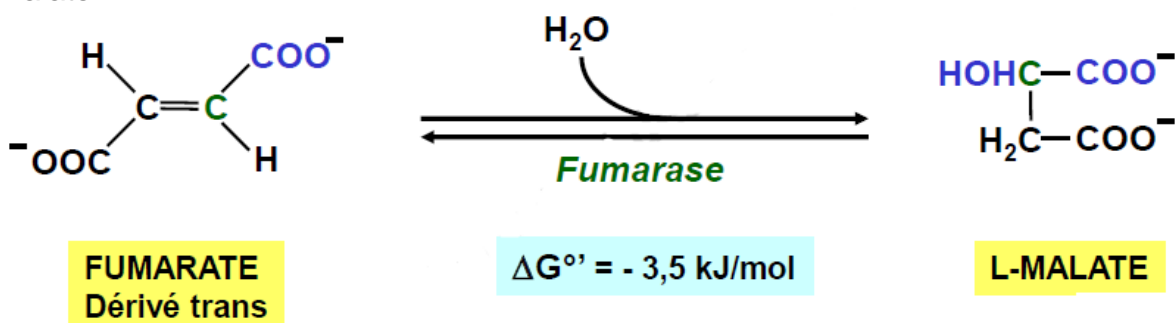
Etape 6 :

La succinate déshydrogénase est une flavoprotéine de la membrane interne. C'est la seule enzyme de la membrane interne qui utilise le CoE FAD. Le fumarate est formé en dérivé trans uniquement



Etape 7 :

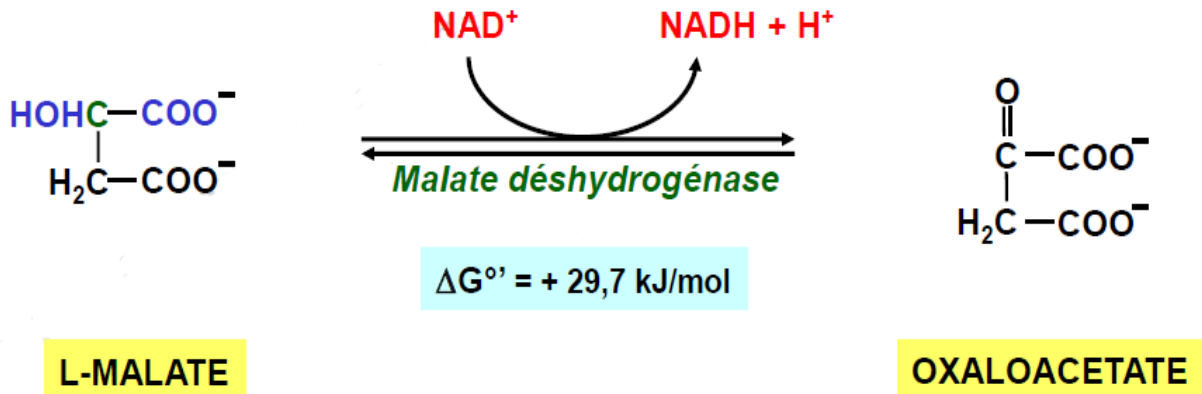
La réaction, faiblement exergonique, est réversible. Elle donne spécifiquement du L-malate



Etape 8 :

La réaction est fortement endergonique => l'équilibre est déplacé en faveur du malate, permettant de maintenir la concentration d'OAA très basse.

La réaction suivante (citrate synthase) est fortement exergonique => maintient le flux du cycle



BILAN : Acétyl-CoA + 2 H₂O + 3 NAD⁺ + FAD + GDP + Pi



CoA-SH + 2 CO₂ + 3 NADH + H⁺ + FADH₂ + GTP

→ De nombreux intermédiaires du Cycle de Krebs sont des carrefours métaboliques pour la synthèse de glucose, AG et AA

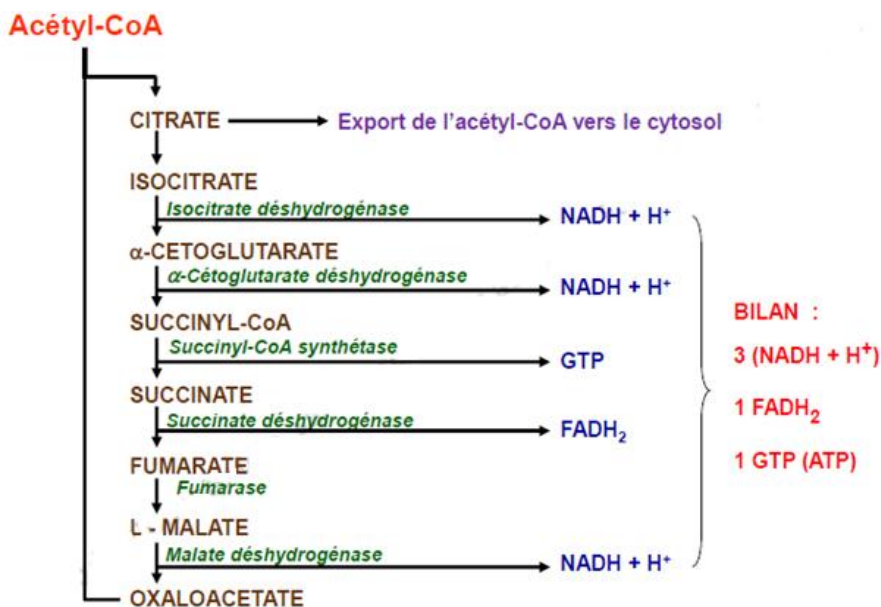
→ D'un point de vue énergétique, le Cycle permet la formation d'un seul GTP

→ Il permet aussi la réduction de 3 NAD⁺ et 1 FAD

✓ Chaque NADH⁺ réoxydé par la CRM => 3 ATP

✓ Chaque FADH₂ réoxydé par la CRM => 2 ATP

Bilan total : 1 + 3x3 + 2 = 12 ATP



III- Régulation du Cycle

Le flux du cycle dépend de l'état énergétique de la cellule (accélééré lorsque la cellule a besoin d'énergie). Il est soumis à **régulation au niveau de 3 enzymes** :

Citrate synthase :

Activateurs **ADP**
Inhibiteurs **ATP, NADH, Citrate, Succinyl-CoA**

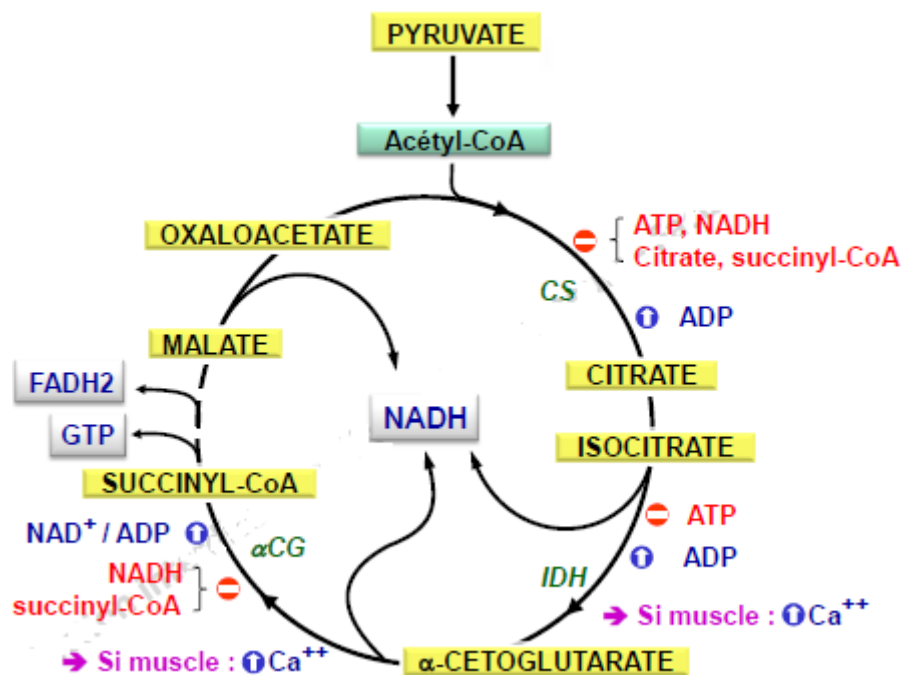
Isocitrate déshydrogénase :

Activateurs **ADP, Ca⁺⁺** (si isoforme musculaire)
Inhibiteurs **ATP**

α -cétoglutarate déshydrogénase :

Activateurs **ADP, Ca⁺⁺** (si isoforme musculaire)
Inhibiteurs **ATP, NADH, Succinyl-CoA**

Le rapport **[citrate]/[isocitrate]** commande la **vitesse de production d'Acétyl-CoA cytosolique**



Le Cycle de Krebs : “plaque tournante du métabolisme”

