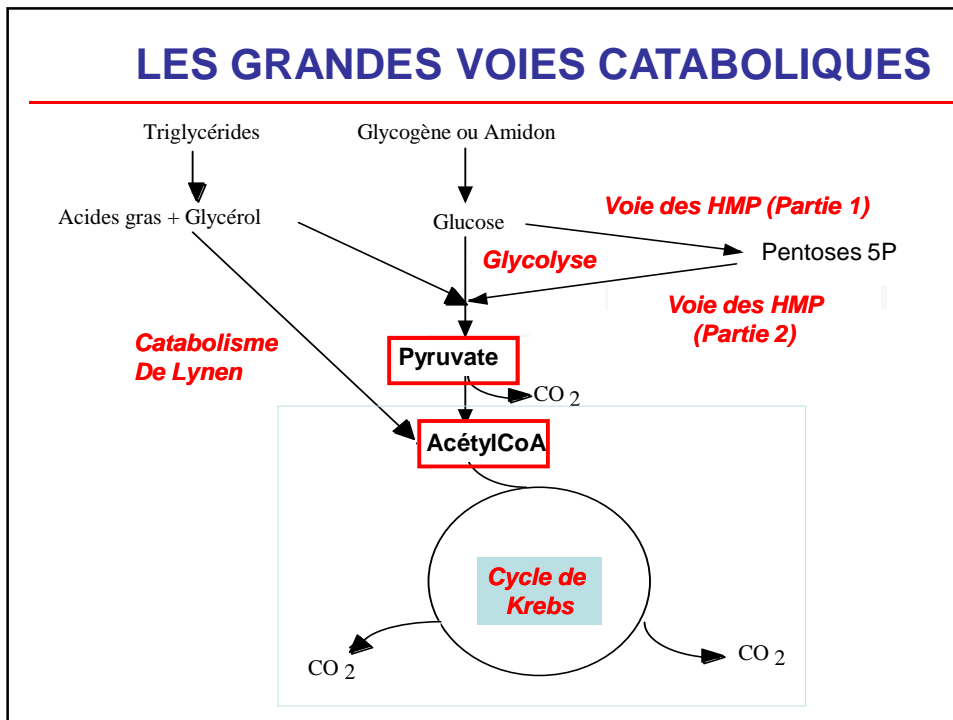


Cycle de Krebs

Plan du cours

- Bilan en substrat - localisation
- Principe d'un cycle
- Vue d'ensemble du cycle de Krebs
- Réactions de décarboxylation par rupture de squelette
 - Décarboxylations des β cétoacides et hydroxyacides
 - Décarboxylation des α cétoacides
- Analyse du cycle de Krebs
- Bilans du cycle de Krebs
- Rôle amphibolique du cycle de Krebs
 - Principe et exemple
 - Réactions anaplérotiques
- Réversibilité du cycle de Krebs
- Comment retenir le cycle de Krebs

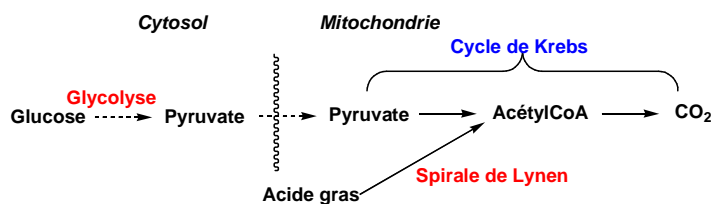
LES GRANDES VOIES CATABOLIQUES



Cycle de Krebs : Bilan en substrat - Localisation

Le cycle de Krebs est le catabolisme aérobie permettant de dégrader le pyruvate, provenant essentiellement de la glycolyse, et l'acétyl-CoA, provenant en particulier de la spirale de Lynen, en CO_2 .

Il est localisé dans la mitochondrie.



Types de réactions simples prévisibles

	Pyruvate	Acétyl-CoA
Oxydation	5	4
Rupture de squelette	2	1
Hydrolyse	0	1

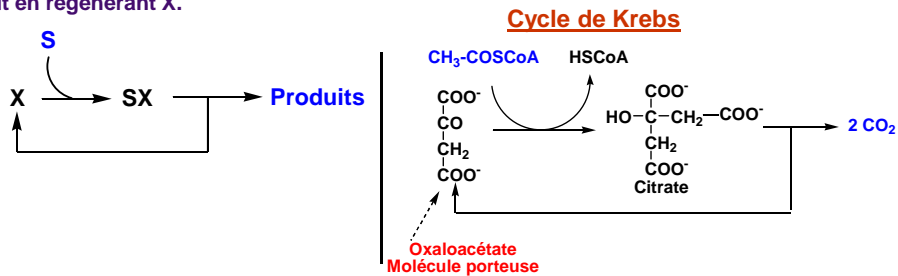
NB : Il intervient des condensations compensées par des hydrolyses, et des synthèses de squelettes compensées par des ruptures.

Principe d'un cycle

- Un cycle est un type de métabolisme permettant de transformer des molécules de très petite taille qui ne sont pas assez réactives pour être dégradées directement.
- Par exemple, la liaison C-C intervenant dans l'acétyl-CoA est très stable : la production de CO₂ est directement impossible.
- Considérons une molécule S, peu réactive, que le métabolisme va transformer en Produits.

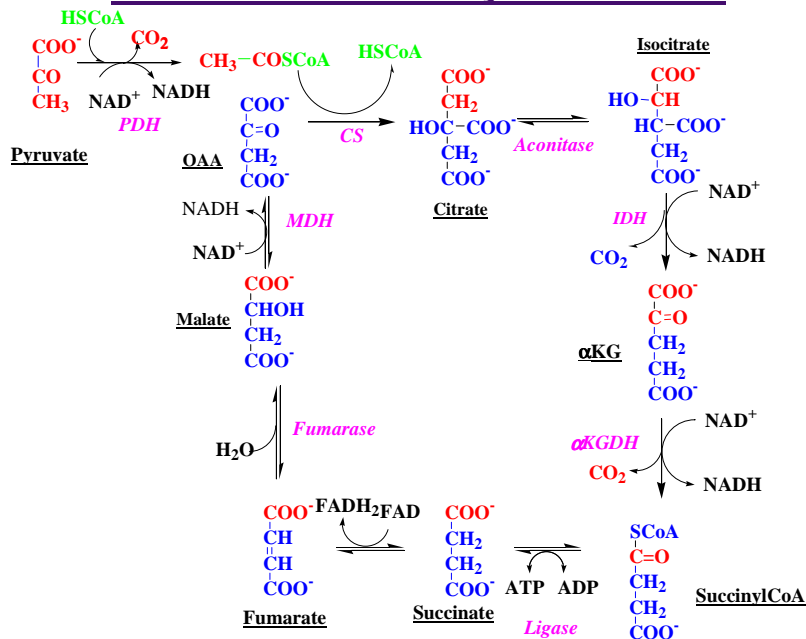


- Une molécule suffisamment polarisée X que nous appellerons « porteuse » se fixe à la première étape sur S en formant X-S. La suite des réactions transforme XS en produits tout en régénérant X.



- Remarque : La transformation du pyruvate en acétyl-CoA n'appartient pas selon cette définition au cycle. Cependant on la considère comme en faisant partie, ce qui est indispensable pour l'étude de la régulation.

Vue d'ensemble du cycle de Krebs



Analyse du cycle de Krebs

Réactions de décarboxylation par rupture de squelette carboné

On appelle **décarboxylation** une réaction libérant CO_2 .

Le cycle de Krebs produit 2 CO_2 . On peut en prévoir 2 décarboxylations.

Il est intéressant avant d'analyser le cycle, de savoir quels types de substrat intermédiaire seront nécessairement produits pour permettre ces décarboxylations.

- Seuls quelques substrats aliphatiques hydroxycarbonés peuvent se décarboxyler par rupture de squelette : ce sont les **β cétoacides**, les **β hydroxyacides**, les **α cétoacides**.

Remarques :

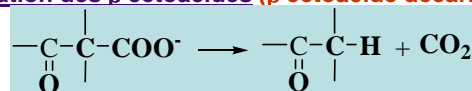
Les aminoacides peuvent aussi se décarboxyler, mais ceci n'intervient que dans l'anabolisme des amines.

On trouve d'autre décarboxylations dans les composés aromatiques.

Attention : La décarboxylation n'est pas un type de réaction : selon le cas, c'est une rupture de squelette (liaison $-\text{C}-\text{CO}_2^-$) ou une hydrolyse (liaison $-\text{X}-\text{CO}_2^-$)

Ce cycle fait classiquement intervenir des réactions de décarboxylation

Décarboxylation des β cétoacides (β cétoacide décarboxylase)

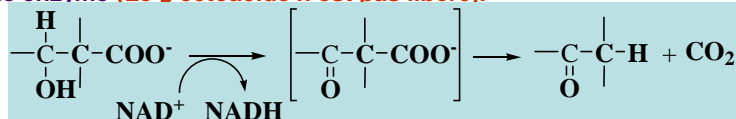


La réaction est une rupture de squelette non red-ox

NB : Cette réaction s'effectue *in vitro*, en quelques heures. Cependant la décarboxylase l'accélère fortement.

Décarboxylation oxydative des β hydroxyacides (β hydroxyacide déshydrogénase)

Les β hydroxyacides, peuvent être oxydés en β cétoacides qui peuvent alors se décarboxyler. L'ensemble des deux réactions est assuré par la même enzyme (**Le β cétoacide n'est pas libéré**).



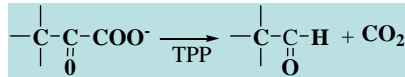
NB : Globalement, la décarboxylation des β hydroxyacides est une oxydation couplée avec une rupture de squelette (exception).

Énergétique : Ces réactions sont irréversibles.

Attention : L'alcool doit être primaire ou secondaire pour pouvoir former une cétone.

Réactions de décarboxylation des α cétoacides

Décarboxylation non oxydative (α cétoacide décarboxylase)



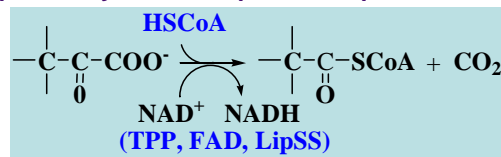
Cette réaction fait intervenir 1 coenzyme : la thiamine pyrophosphate (TPP)

La réaction est une rupture de squelette non red-ox.

Cette réaction est exceptionnelle.

Décarboxylation oxydative (α cétoacide déshydrogénase)

Le plus souvent les α cétoacides se transforment en acyl-CoA par une réaction couplée « oxydation + rupture de squelette + condensation ».



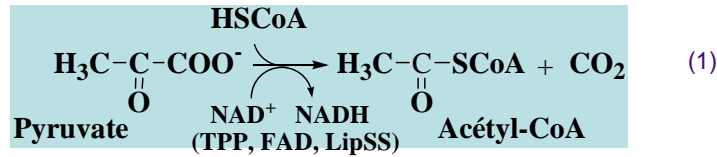
Cette réaction complexe fait intervenir 5 coenzymes : Le Coenzyme A, le NAD^+ , le FAD, la thiamine pyrophosphate (TPP), l'acide lipoïque (LipSS)

Elle sera détaillée au chapitre suivant, mais vous devez déjà la savoir globalement.

Énergétique : Toutes les réactions de décarboxylation sont irréversibles.

Analyse du cycle de Krebs

Chaînon 1 : Pyruvate → Acétyl-CoA + CO₂



Type de réaction : Oxydation + condensation + rupture de squelette

Coenzyme : HSCoA, NAD⁺→NADH, FAD, TPP, LipSS

Nom de l'enzyme : Pyruvate déshydrogénase

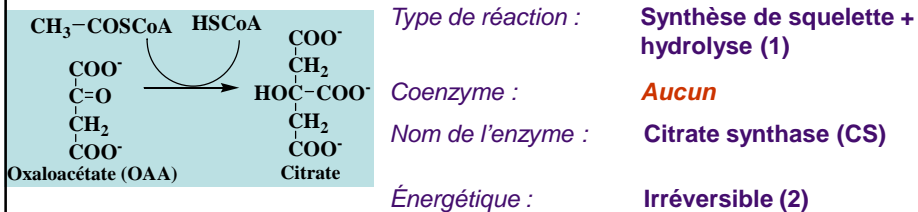
Énergétique : Irréversible

Commentaires :

1. Il s'agit de la décarboxylation oxydative d'un α cétoacide.

NB : Ce chaînon forme de l'acétyl-CoA. La suite du métabolisme sera donc la même, que la source de substrat soit du glucose (donc du pyruvate) ou un acide gras (qui forme directement l'acétyl-CoA)

Chaînon 2 : Acétyl-CoA + OAA → citrate

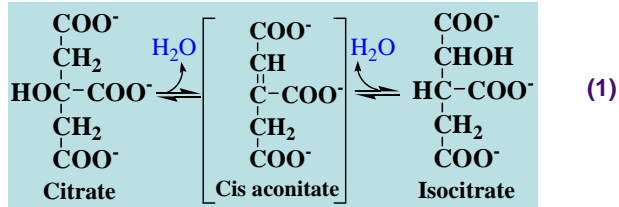


Commentaires :

(1) Cette synthèse s'effectue par aldolisation.

(2) L'aldolisation seule est réversible. Comme ici elle est couplée avec l'hydrolyse, irréversible, l'ensemble est irréversible.

Chaînon 3 : Citrate → Isocitrate



Type de réaction : **Déshydratation + hydratation**

Coenzyme : **Aucun**

Nom de l'enzyme : **Isomérase (aconitase)**

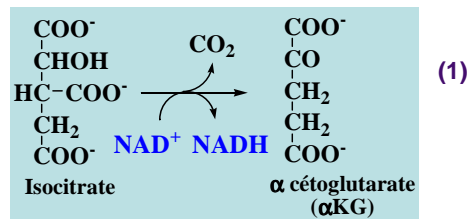
Énergétique : **Réversible (2)**

Commentaires :

(1) Ce chaînon est une isomérisation, ce qui donne le nom de l'enzyme. Il reste à trouver le type de réaction.

(2) Évident !.

Chaînon 4 : Isocitrate → αKG



Type de réaction : **Oxydation + Rupture de squelette**

Coenzyme : **NAD⁺ → NADH**

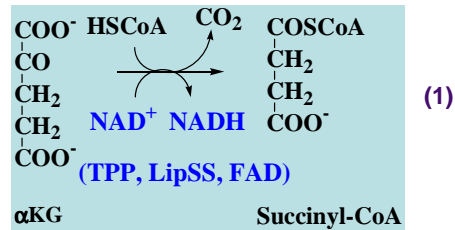
Nom de l'enzyme : **Déshydrogénase**

Énergétique : **Irréversible**

Commentaires :

(1) L'isocitrate est un β hydroxyacide. Il peut être oxydé puis décarboxylé.

Chaînon 5 : α KG \rightarrow Succinyl-CoA



Type de réaction : Oxydation + Rupture de squelette + Condensation

Coenzyme : HSCoA, $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$, TPP, LipSS, FAD

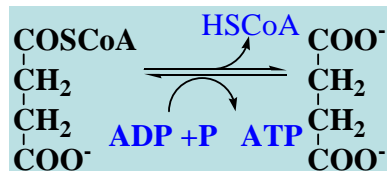
Nom de l'enzyme : Déshydrogénase

Énergétique : Irréversible

Commentaires :

(1) L' α KG est un α cétoacide qui peut subir une décarboxylation oxydative.

Chaînon 6 : Succinyl-CoA \rightarrow Succinate



Type de réaction : Hydrolyse condensation (DT)

Coenzyme : $\text{ADP} \rightarrow \text{ATP}$

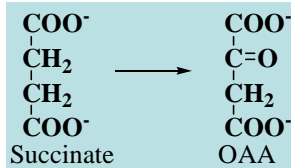
Nom de l'enzyme : Ligase

Énergétique : Réversible

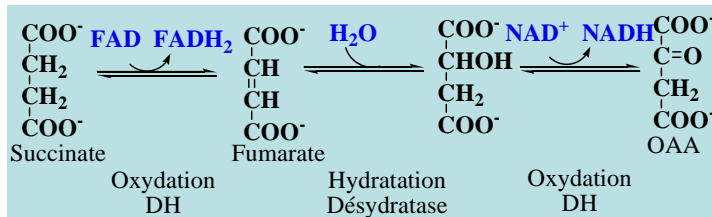
Commentaires :

NB : L'énergie d'oxydation et de rupture de squelette est ainsi récupérée dans l'ATP

Chaînon 7 à 10 : Succinate → OAA (Régénération de l'OAA)



- Il faut oxyder l'un des groupes -CH₂- en cétone (-CO-).
- La même séquence de réaction que celle intervenant dans la spirale de Lynen se retrouvera ici :



Ces réactions sont réversibles [$\Delta G'$] <12 kJ. Néanmoins, la succinate déshydrogénase ne catalyse pas la réduction du fumarate en succinate.

Commentaires : Comme il y a deux groupes -COO⁻, les hydrogènes sont mobiles. Il n'y a pas besoin de coenzyme activateur.

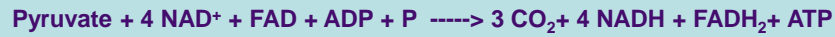
Comment retenir le cycle de Krebs

A partir des connaissances que vous avez maintenant acquises, vous pouvez par le raisonnement, retrouver entièrement le cycle de Krebs en retenant les points suivants :

- Le bilan du cycle et la formule de l'OAA (molécule porteuse).
- Le pyruvate libère un CO₂ par décarboxylation oxydative.
- L'acétyl-CoA formé se lie sur l'OAA par une réaction couplée de synthèse de squelette par aldolisation et hydrolyse du HSCoA.
- Le citrate s'isomérisé pour former un β hydroxyacide, l'alcool étant secondaire.
- L'isocitrate subit successivement deux décarboxylations, la première parce que c'est un β hydroxyacide, la deuxième parce que le substrat obtenu est un α cétoacide.
- Le succinyl-CoA formé transfère son énergie à l'ATP
- Le succinate est oxydé en OAA

Bilans du cycle de Krebs

Bilan à partir du pyruvate



Bilan à partir de l'acétyl-CoA



Bilan en ATP compte tenu de la chaîne respiratoire)

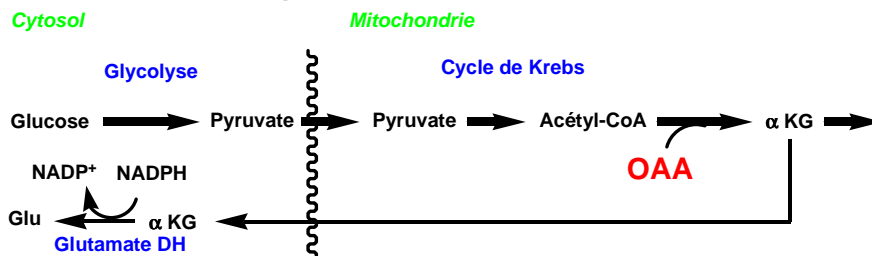
	A partir du pyruvate		A partir de l'acétyl-CoA	
	Coenzymes régénérés	ATP formés	Coenzymes régénérés	ATP formés
NADH	4	12	3	9
FADH ₂	1	2	1	2
ATP	1	1	1	1
Total		15		12

Rôle amphibolique du cycle de Krebs

Les intermédiaires du cycle de Krebs servent également de précurseur pour l'anabolisme de nombreux substrats. Ils sont alors exportés vers le cytosol où s'effectue l'anabolisme.

NB : Comme le glucose est la source de carbone, c'est en fait l'ensemble « Glycolyse + Cycle de Krebs » qui a ici un rôle amphibolique.

Exemple : Anabolisme du glutamate



Comme le cycle de Krebs est interrompu après la synthèse de l' α -KG, l'OAA n'est pas régénéré.

Il faut donc qu'il soit synthétisé à partir d'un intermédiaire de la glycolyse.

Cette synthèse d'OAA est dite « Réaction anapérotrique »

Réactions anapérotiques

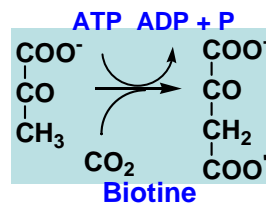
Cas des cellules animales

L'oxaloacétate est synthétisé par une carboxylation du pyruvate (**synthèse de squelette**) sous l'action de la pyruvate carboxylase.

Cette réaction est endergonique et nécessite de l'ATP.

Elle fait intervenir un coenzyme activateur : la biotine.

Pyruvate carboxylase (ligase)



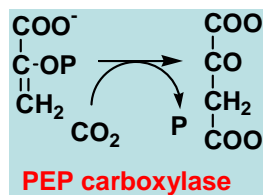
Généralisation : La carboxylation par synthèse de squelette fixant un CO_2 sur un hydrogène nécessite toujours de l'ATP comme source d'énergie. Elle fait toujours intervenir la biotine.

Il est nécessaire que l'hydrogène soit mobile. Ici les deux fonctions oxygénées, cétone et carboxylate, donnent une mobilité suffisante.

Cas des cellules végétales

L'oxaloacétate est synthétisé par une carboxylation du PEP couplée avec l'hydrolyse du phosphate.

Cette réaction ne fait pas intervenir de biotine.



Réversibilité du cycle de Krebs

- La citrate synthase et les décarboxylases catalysent des réactions irréversibles. Ceci entraîne que la séquence de réaction allant de l'OAA et l'acétyl-CoA au succinyl-CoA est globalement irréversible.

- Par contre, les réactions conduisant du succinyl-CoA à l'OAA ont toutes un ΔG° voisin de 0. Cependant, le malate inhibe la succinate déshydrogénase, interdisant donc la formation de succinate et succinyl-CoA à partir du malate.

- Le malate et le fumarate peuvent se former directement par réduction de l'OAA.

