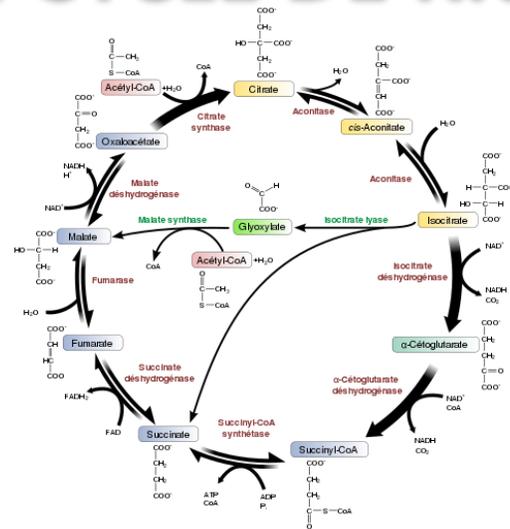


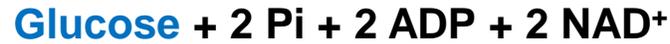
LE CYCLE DE KREBS



Florence Roucher-Boulez

Biochimie BM

Rappels glycolyse



3 réactions irréversibles

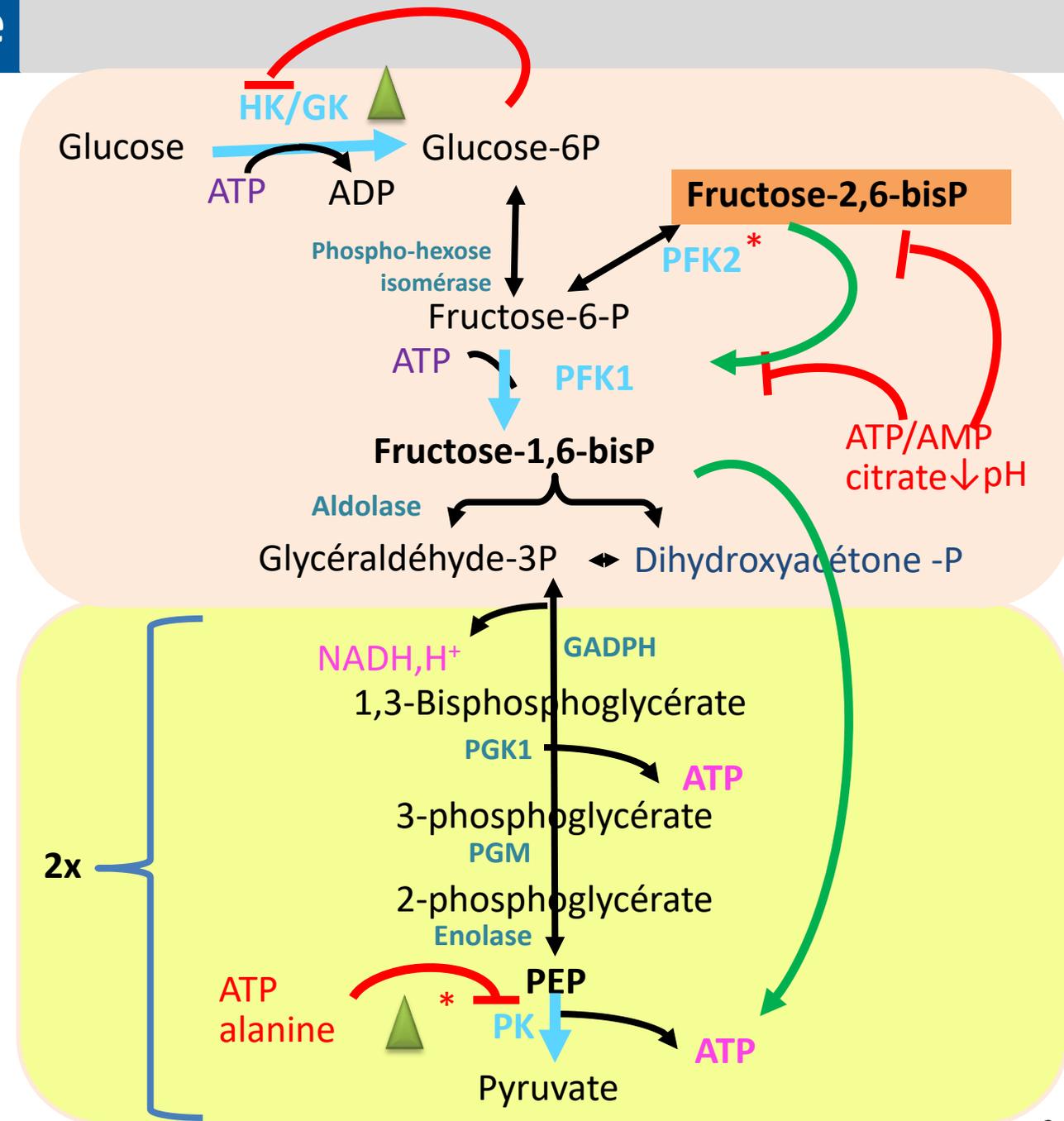
Régulation allostérique



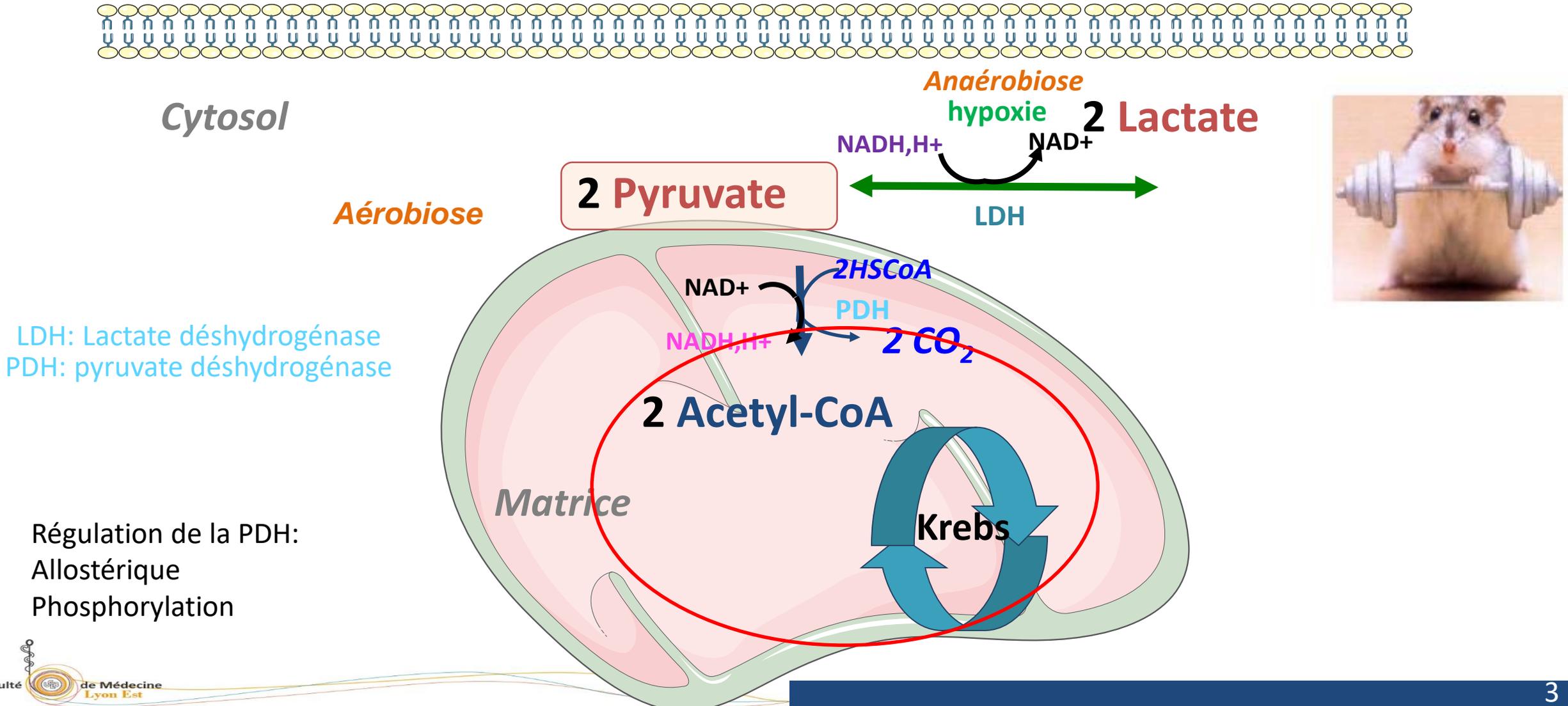
inductible



(de)phosphorylation



Rappels sur le devenir du pyruvate

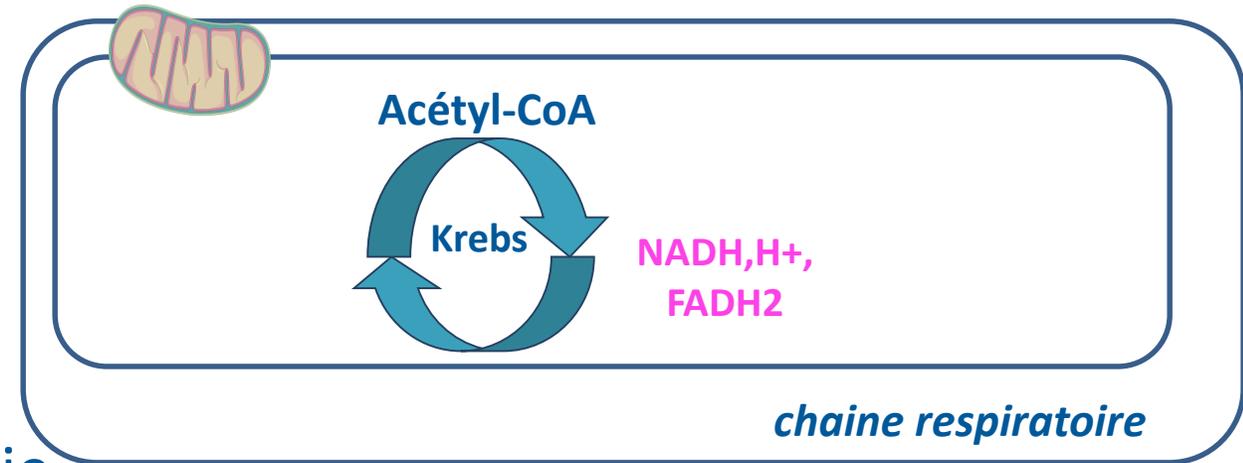


- Carrefour du métabolisme intermédiaire
- rôle amphibolique

- I- Généralités
- II- Les différentes étapes
- III- Bilan énergétique
- IV- Voies amphiboliques
- V- Régulations

- **I- Généralités**
- II- Les différentes étapes
- III- Bilan énergétique
- IV- Voies amphiboliques
- V- Régulations

- = **Cycle acide citrique**
- = **Cycle des acides tricarboxyliques**
- **Aérobie**
- **Dans la mitochondrie**
- Voie finale commune d'oxydation des molécules d'**acétyl-CoA** (glycolyse aérobie, oxydation des AG + intégration des AA) en **CO₂** et H₂O



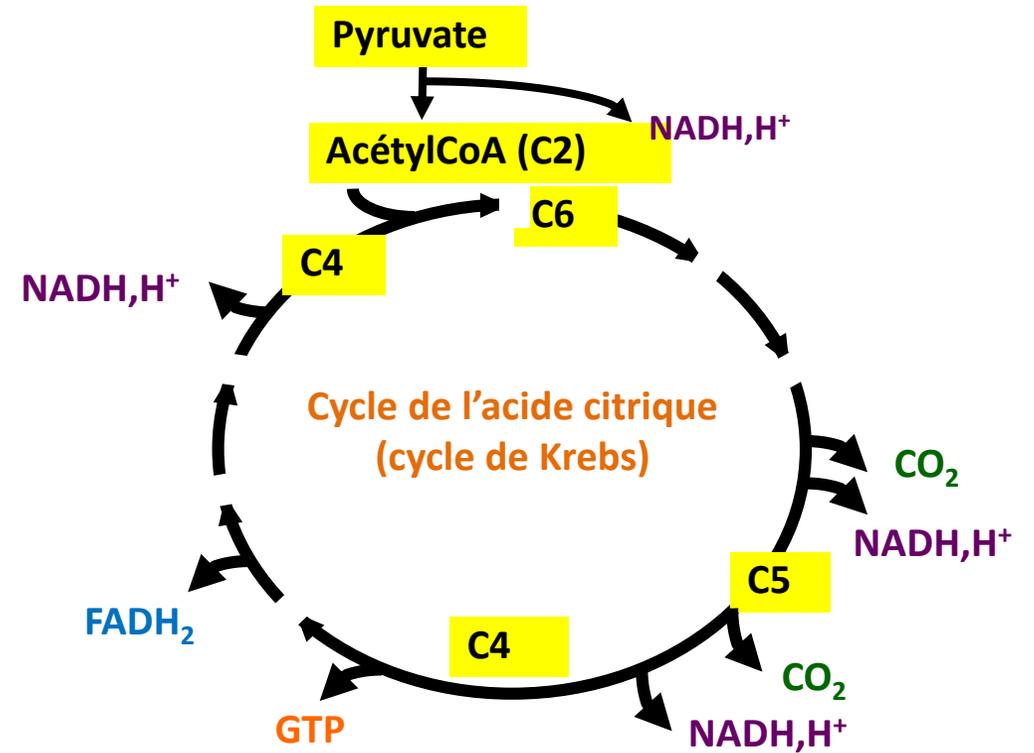
- **peu générateur d'énergie en lui-même**

- 1 seul ATP produit (sous forme **GTP**)
- Production de **3 NADH,H+, 1 FADH₂ (4 oxydations)**

→ transfert d'énergie sur les coenzymes **NAD⁺** et **FAD**

→ récupération de cette énergie par un processus d'oxydoréduction conduisant à la synthèse d'ATP +++ dans la chaîne respiratoire

- Combinaison 2 C à une molécule d'oxaloacétate OA (4 C) → le **citrate** (6C)
- Un isomère du citrate est décarboxylé par voie oxydative → **α -cétoglutarate** à **5C**
- Ce dernier subit aussi une décarboxylation oxydative → **succinate** à **4C**
- A partir succinate , régénération de l'**OA**

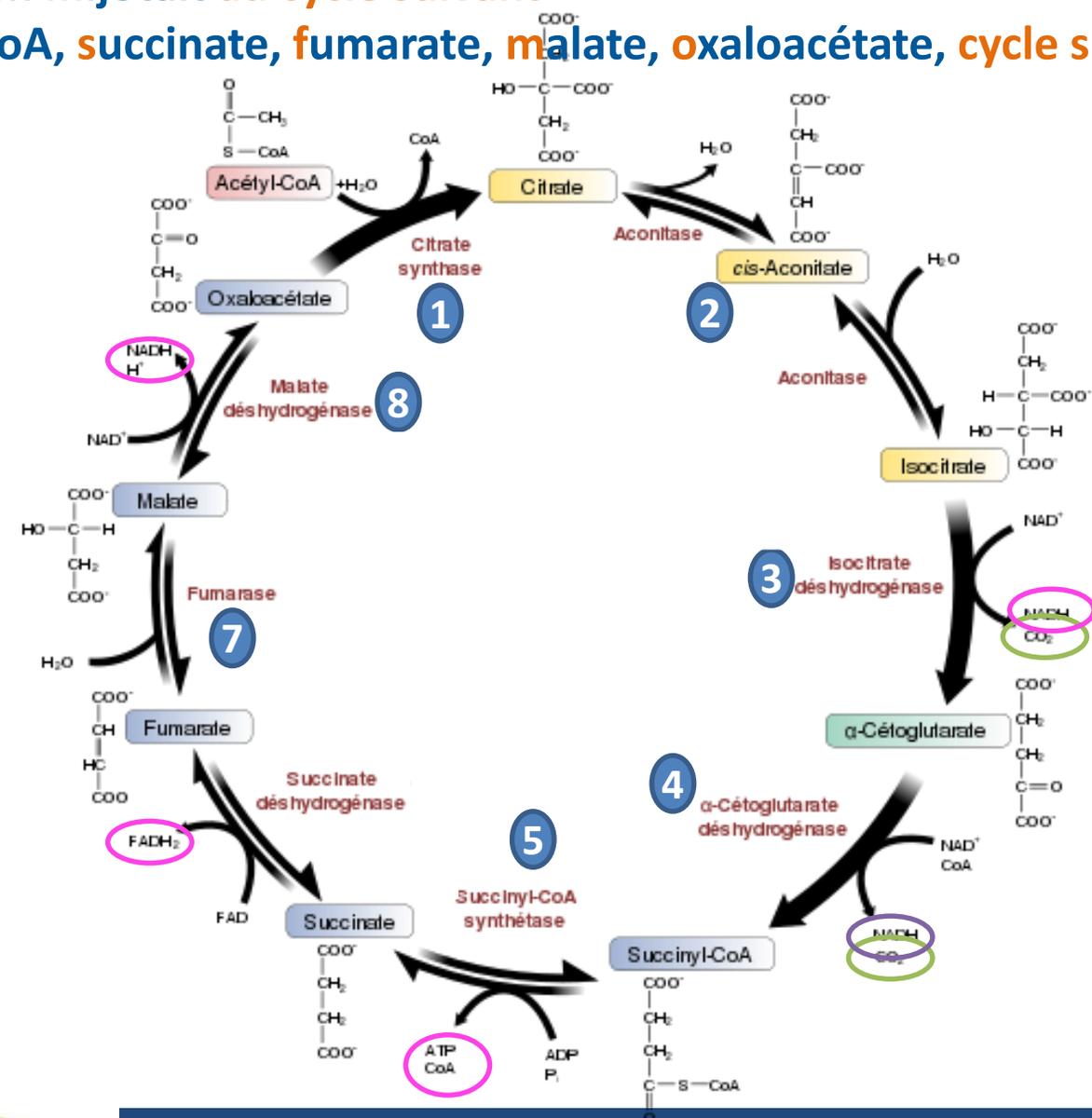


2C sous forme d'acetyl sortent en CO₂

- Rôle dans l'**anabolisme** : passage de certains intermédiaires vers voies de biosynthèse du glucose, des AA, des AG, de l'hème
- **Après utilisation des intermédiaires, pour que le cycle ne s'arrête pas : réapprovisionnement par des réactions anaplérotiques**
- Rôle important des **vitamines** : FAD (VitB2), NAD⁺ (VitB3), Thiamine (VitB1), Acide pantothénique (CoEnzyme A)

- Comme il adorait les surprises, sa femme lui en mijotait au cycle suivant citrate, isocitrate, alpha-cétoglutarate, succinyl CoA, succinate, fumarate, malate, oxaloacétate, cycle suivant

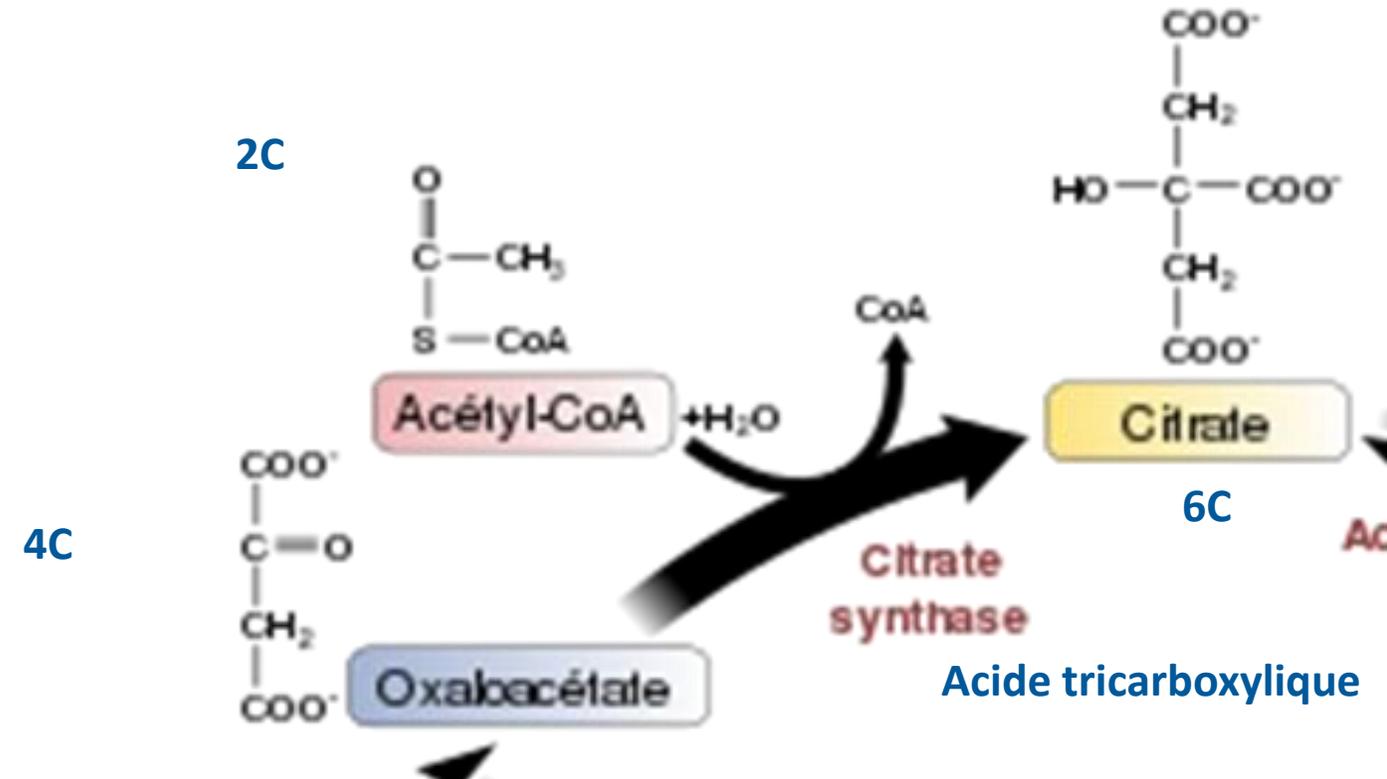
8 réactions séquentielles
(7 enzymes solubles, 1 membranaire)
3 irréversibles



- I- Généralités
- **II- Les différentes étapes**
- III- Bilan énergétique
- IV- Voies amphiboliques
- V- Régulations

<i>Enzyme</i>	<i>Groupe prosthétique</i>	<i>Réaction catalysée</i>	$\Delta G'^{\circ}$
1- Citrate synthétase		condensation	-7,5

• Condensation

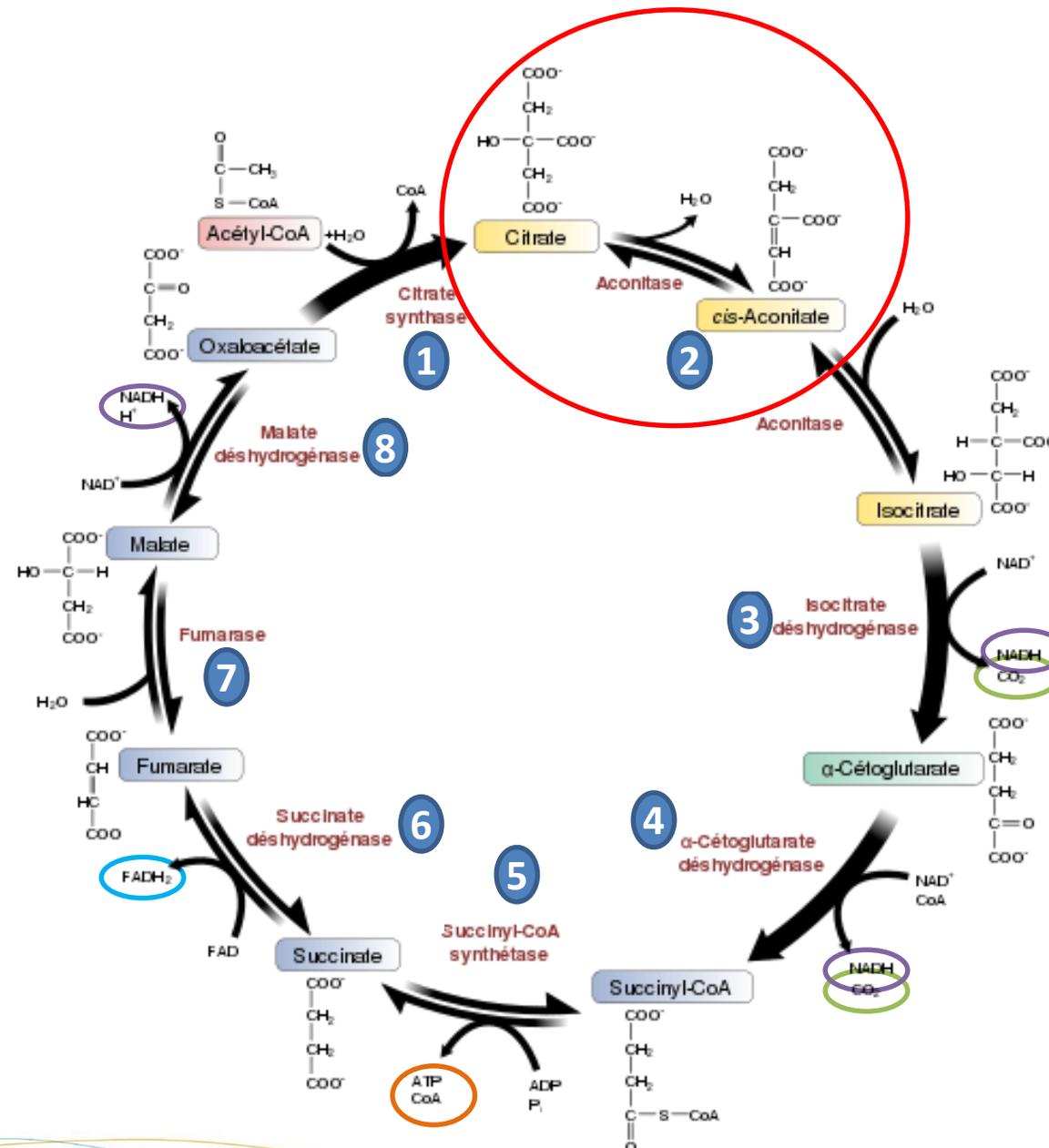


- modulateur **néгатif** : ATP, NADH, H⁺, succinyl-CoA
- modulateur **positif** : ADP, acétyl-CoA

<i>Enzyme</i>	<i>Groupe prosthétique</i>	<i>Réaction catalysée</i>	$\Delta G'^{\circ}$
1- Citrate synthétase		condensation	-7,5
2- Aconitase	FeS	déshydratation	+ 2,0

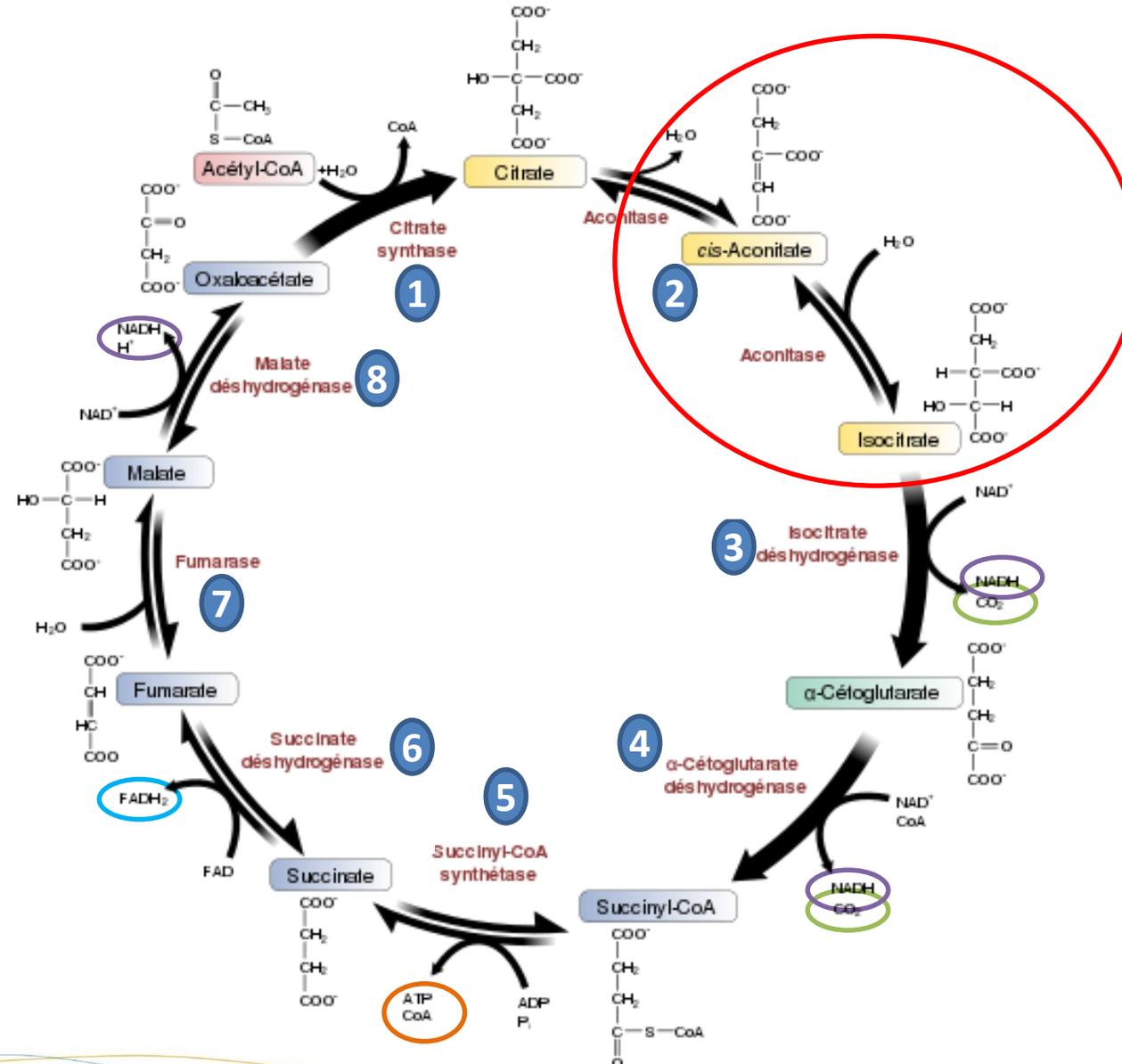
L'aconitase contient du Fer (non lié à l'hème)

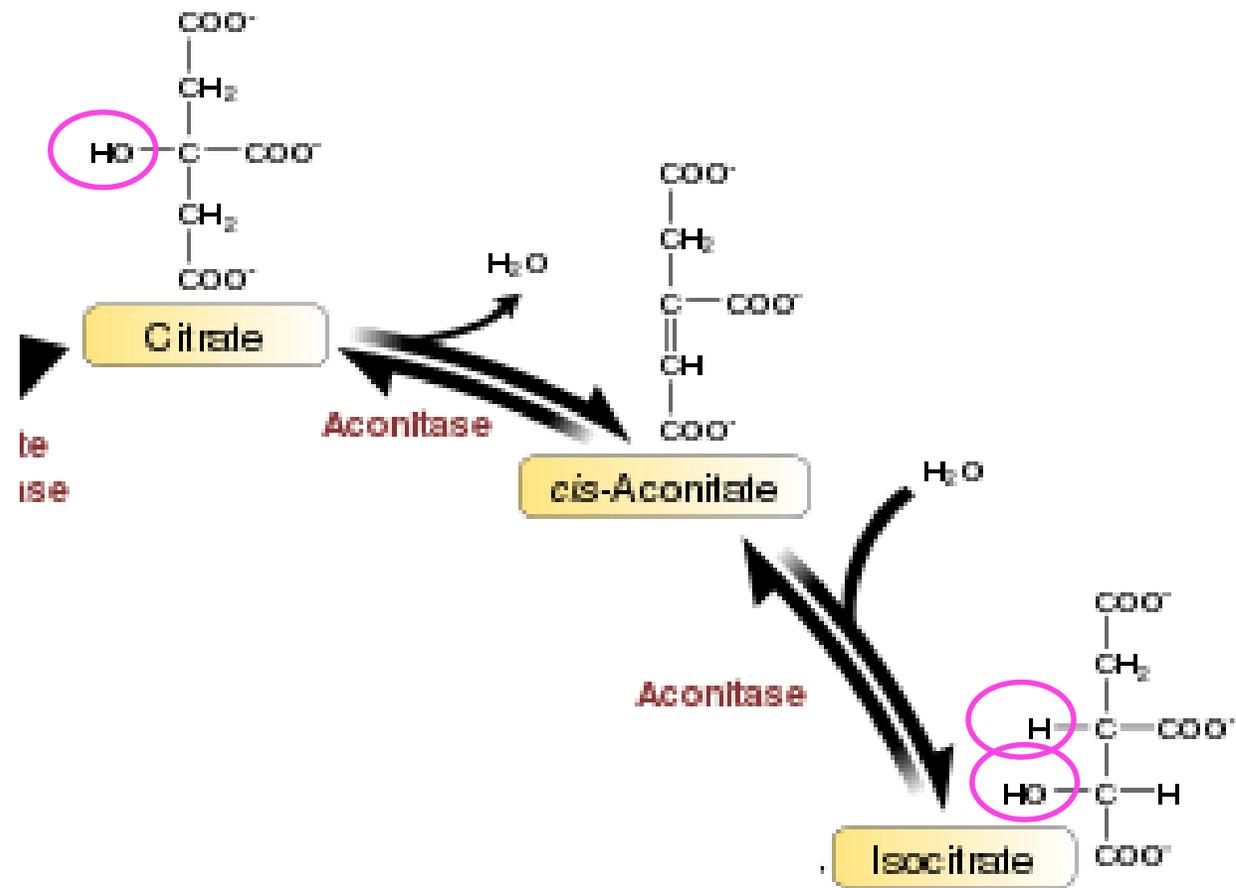
Le fer est complexé avec sulfure inorganique et atome de S (cystéine) = protéines fer-soufre ou protéines à soufre non hémunique



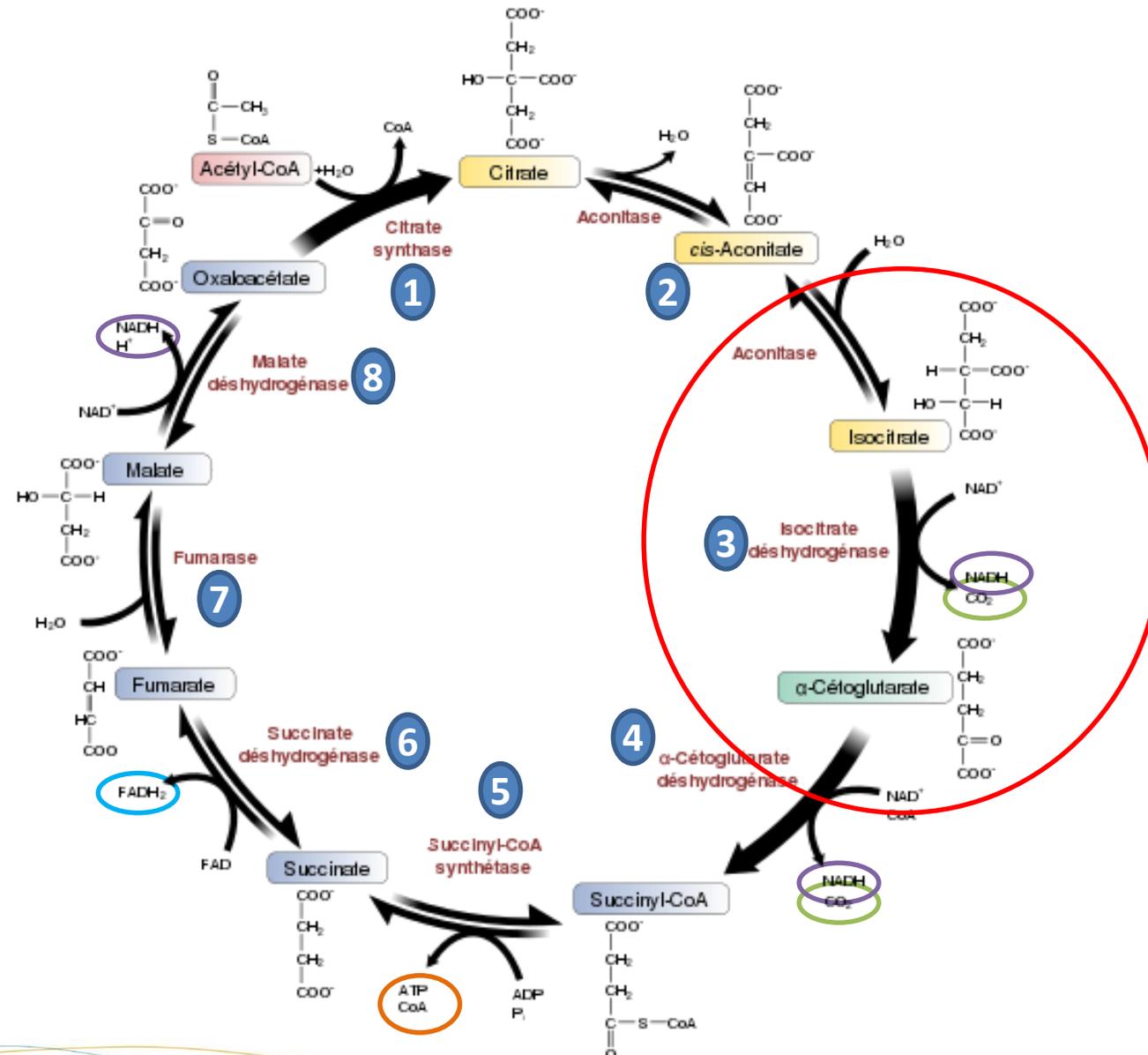
<i>Enzyme</i>	<i>Groupe prosthétique</i>	<i>Réaction catalysée</i>	$\Delta G'^{\circ}$
1- Citrate synthétase		condensation	-7,5
2- Aconitase	FeS	déshydratation	+ 2,0
3- Aconitase	FeS	hydratation	- 0,5

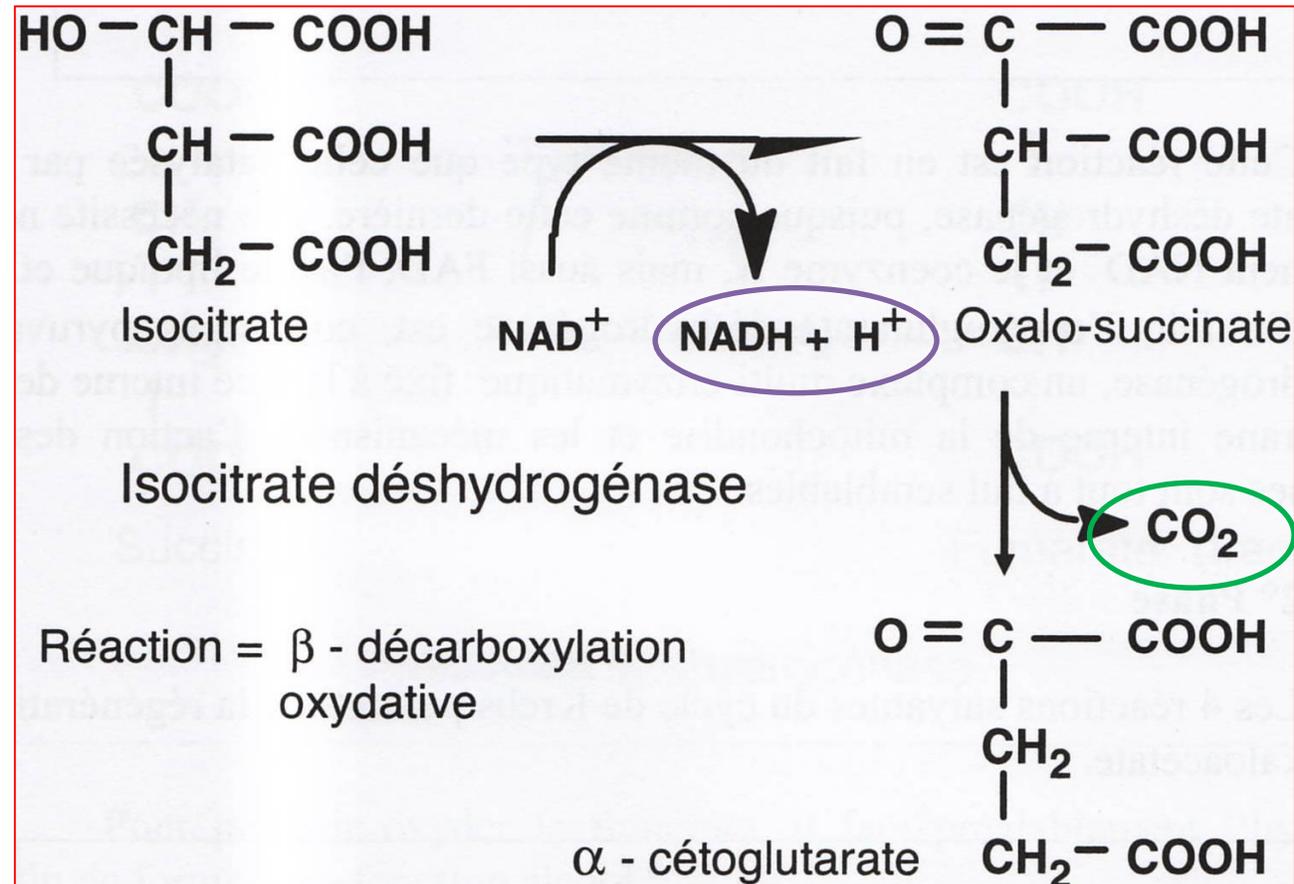
Réaction d'isomérisation





<i>Enzyme</i>	<i>Groupe prosthétique</i>	<i>Réaction catalysée</i>	$\Delta G'^{\circ}$
1- Citrate synthétase		condensation	-7,5
2- Aconitase	FeS	déshydratation	+ 2,0
3- Aconitase	FeS	hydratation	- 0,5
4- Isocitrate déshydrogénase		décarboxylation + oxydation	- 2,0

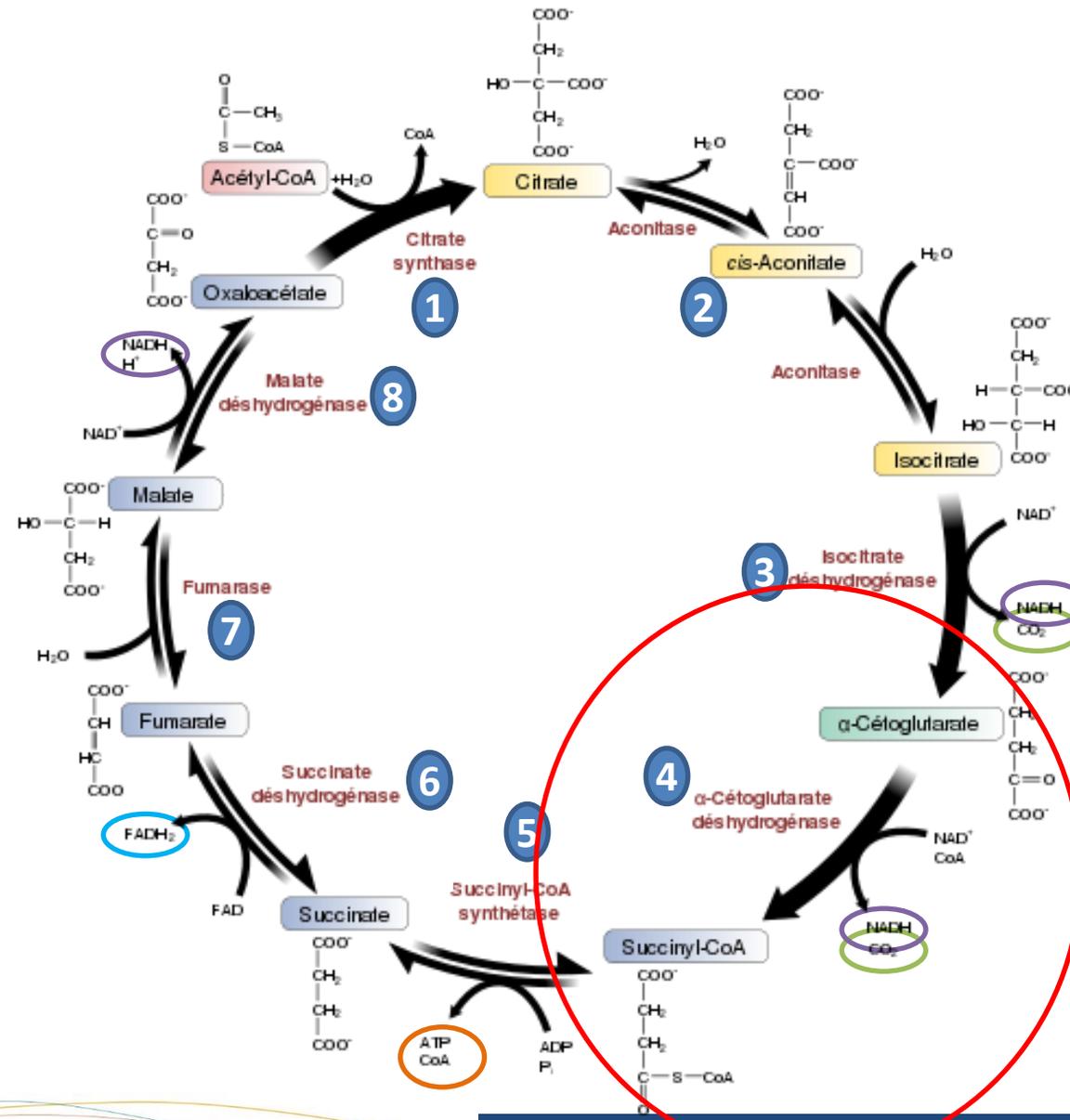


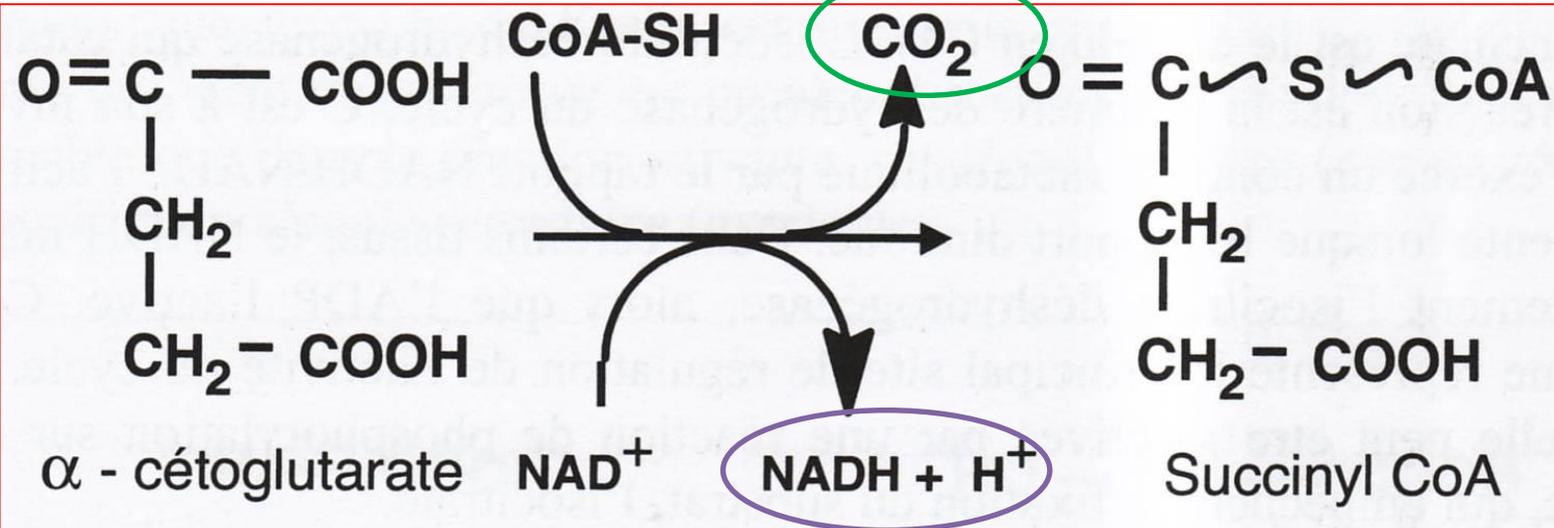


C5

- Réaction spontanée
- modulateur positif : **ADP, NAD+**
- négatif : **ATP, NADH, H+**

<i>Enzyme</i>	<i>Groupe prosthétique</i>	<i>Réaction catalysée</i>	$\Delta G'^{\circ}$
1- Citrate synthétase		condensation	-7,5
2- Aconitase	FeS	déshydratation	+ 2,0
3- Aconitase	FeS	hydratation	- 0,5
4- Isocitrate déshydrogénase		décarboxylation + oxydation	- 2,0
5- α-cétoglutarate déshydrogénase	Acide lipoique FAD, TPP	décarboxylation + oxydation	- 7,2





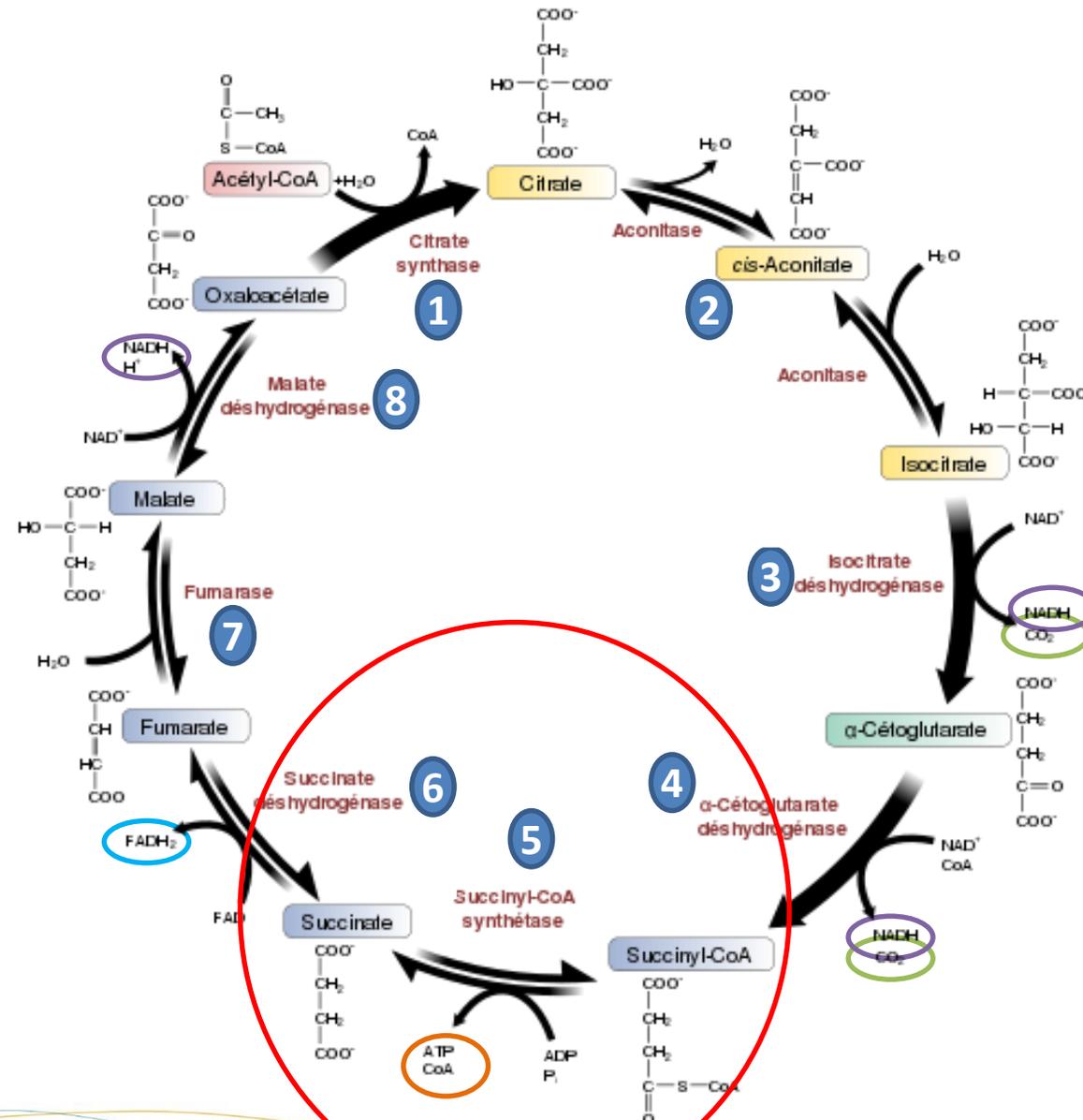
C4

α - cétoglutarate déshydrogénase (3 enzymes)

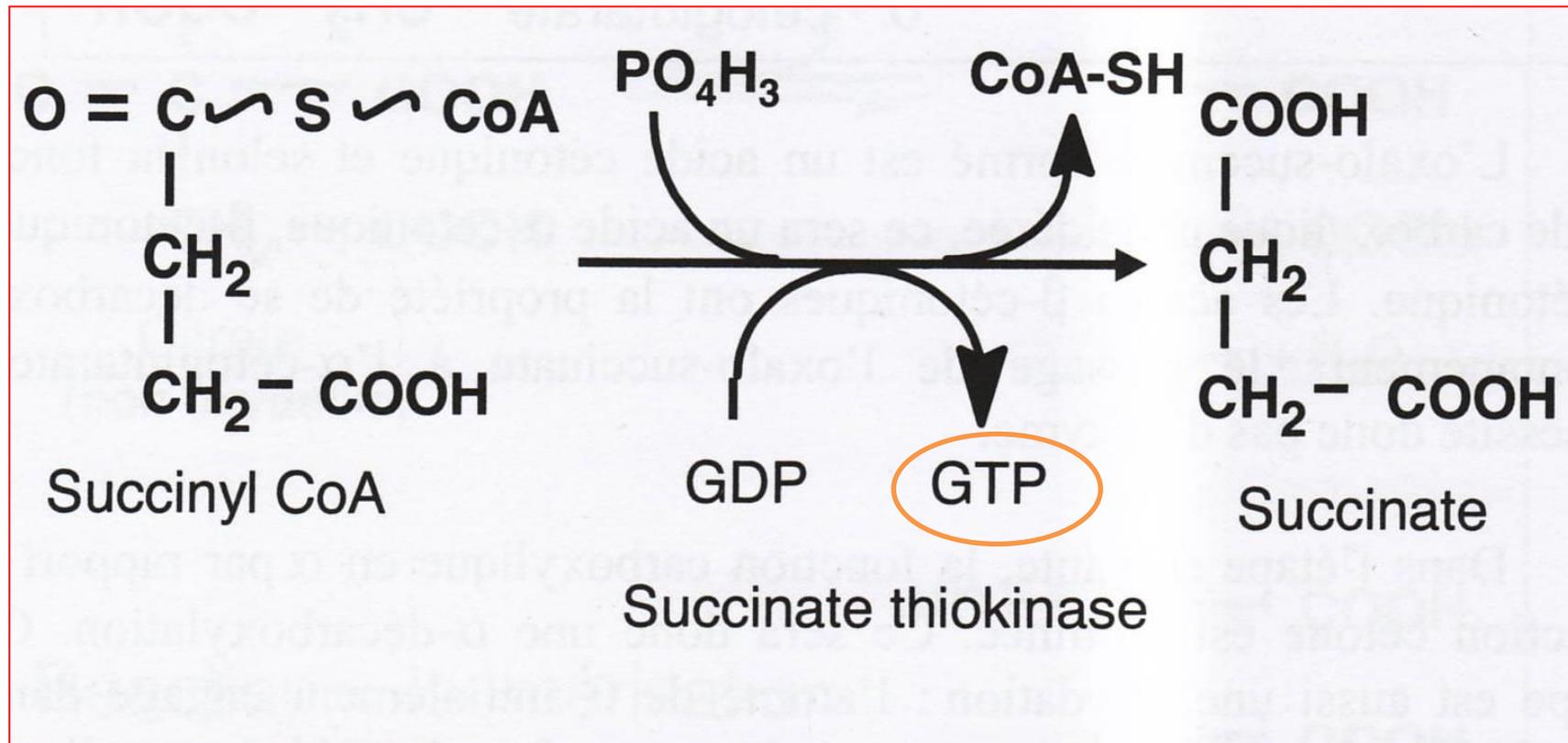
Réaction = α - décarboxylation oxydative

- Décarboxylation oxydative
- Analogie avec le complexe PDH
- Cofacteurs = Thiamine (vitB1), lipoate, FAD, le NAD⁺ et CoA
- Enz inhibée par succinyl-CoA, le NADH,H⁺, et l'ATP
- activée par ADP, Mg²⁺, Ca²⁺

<i>Enzyme</i>	<i>Groupe prosthétique</i>	<i>Réaction catalysée</i>	$\Delta G'^{\circ}$
1- Citrate synthétase		condensation	-7,5
2- Aconitase	FeS	déshydratation	+ 2,0
3- Aconitase	FeS	hydratation	- 0,5
4- Isocitrate déshydrogénase		décarboxylation + oxydation	- 2,0
5- α-cétoglutarate déshydrogénase	Acide lipoique FAD, TPP	décarboxylation + oxydation	- 7,2
6- Succinyl - CoA synthétase		phosphorylation (GTP)	- 0,8



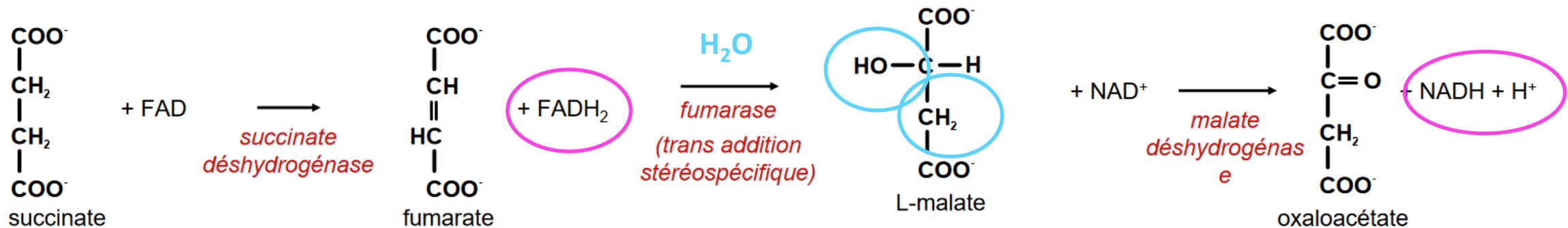
- Le thioester succinylique du CoA a une liaison riche en énergie; son clivage est couplé à la phosphorylation du GDP
- **Phosphorylation liée au substrat**



- Succinate à 4 carbones , 3étapes nécessaires pour régénérer l'oxaloacétate

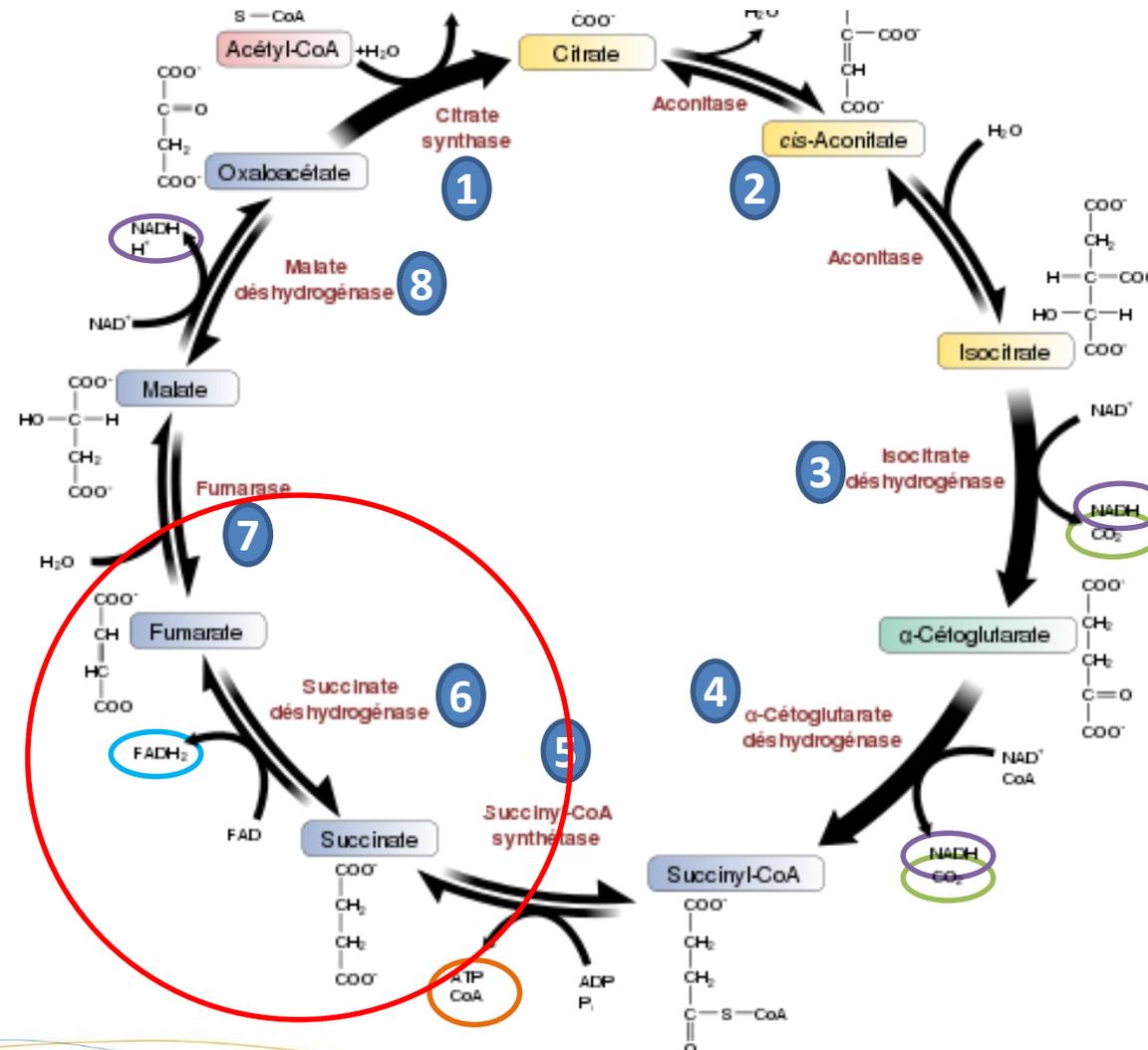
- Oxydation
- Hydratation
- Deuxième oxydation

L'énergie est captée sous forme de FADH₂ et de NADH,H⁺



<i>Enzyme</i>	<i>Groupe prosthétique</i>	<i>Réaction catalysée</i>	$\Delta G'^{\circ}$
1- Citrate synthétase		condensation	-7,5
2- Aconitase	FeS	déshydratation	+ 2,0
3- Aconitase	FeS	hydratation	- 0,5
4- Isocitrate déshydrogénase		décarboxylation + oxydation	- 2,0
5- α-cétoglutarate déshydrogénase	Acide lipoique FAD, TPP	décarboxylation + oxydation	- 7,2
6- Succinyl - CoA synthétase		phosphorylation du GTP	- 0,8
7- Succinate déshydrogénase	FAD FeS	oxydation	- 0,8

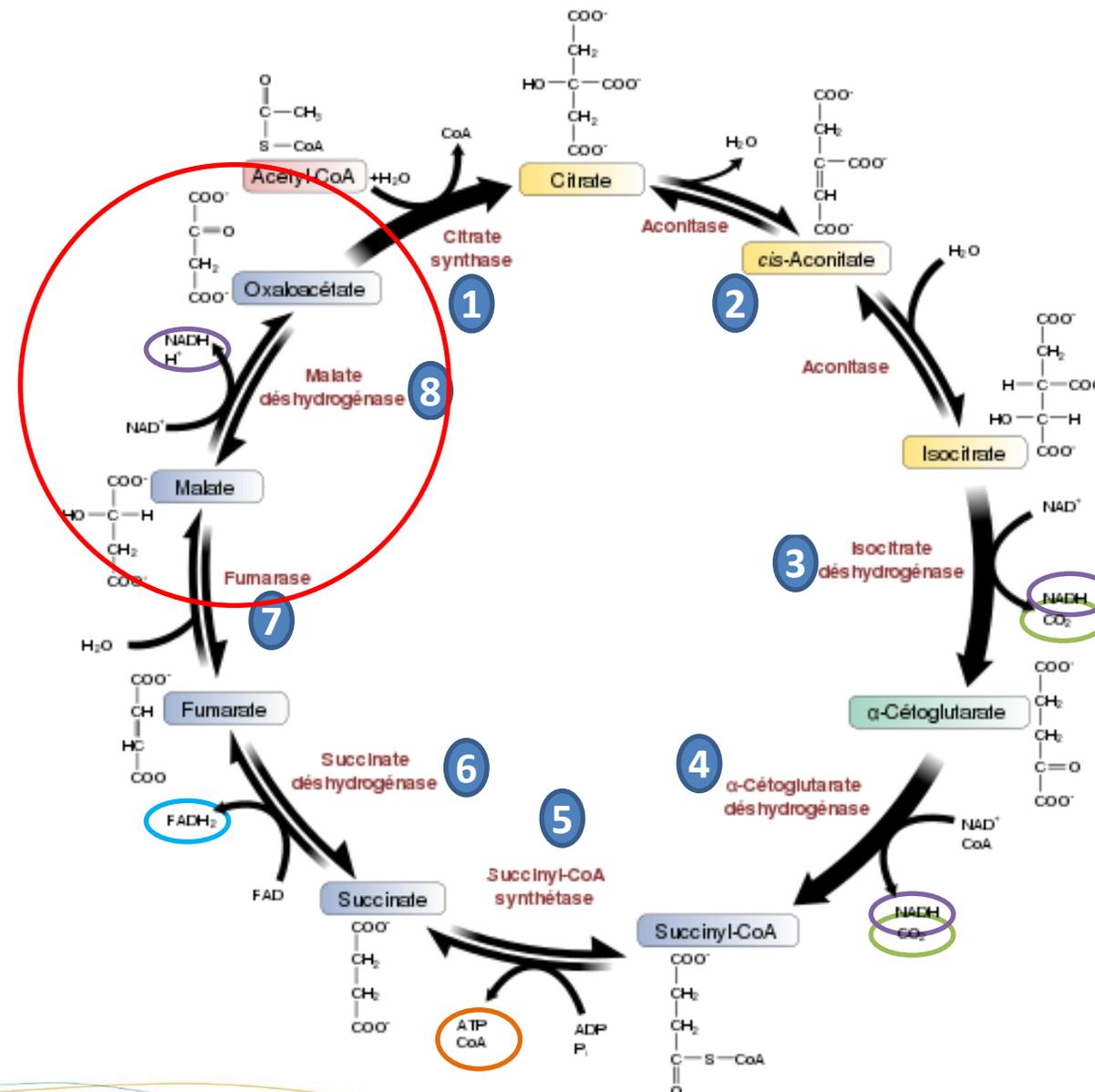
Succinate déshydrogénase est une protéine Fe S (cf aconitase) Incluse dans la membrane mitochondriale interne, directement liée à la chaîne de transport des électrons (Complexe II)



Formation d'une double liaison en trans

<i>Enzyme</i>	<i>Groupe prosthétique</i>	<i>Réaction catalysée</i>	$\Delta G'^{\circ}$
1- Citrate synthétase		condensation	-7,5
2- Aconitase	FeS	déshydratation	+ 2,0
3- Aconitase	FeS	hydratation	- 0,5
4- Isocitrate déshydrogénase		décarboxylation + oxydation	- 2,0
5- α-cétoglutarate déshydrogénase	Acide lipoique FAD, TPP	décarboxylation + oxydation	- 7,2
6- Succinyl - CoA synthétase		phosphorylation du GTP	- 0,8
7- Succinate déshydrogénase	FAD FeS	oxydation	- 0,8
8- Fumarase		hydratation	- 0,9

<i>Enzyme</i>	<i>Groupe prosthétique</i>	<i>Réaction catalysée</i>	$\Delta G'^{\circ}$
1- Citrate synthétase		condensation	-7,5
2- Aconitase	FeS	déshydratation	+ 2,0
3- Aconitase	FeS	hydratation	- 0,5
4- Isocitrate déshydrogénase		décarboxylation + oxydation	- 2,0
5- α-cétoglutarate déshydrogénase	Acide lipoique FAD, TPP	décarboxylation + oxydation	- 7,2
6- Succinyl - CoA synthétase		phosphorylation du GTP	- 0,8
7- Succinate déshydrogénase	FAD FeS	oxydation	- 0,8
8- Fumarase		hydratation	- 0,9
9- Malate déshydrogénase		oxydation	+7,1



- I- Généralités
- II- Les différentes étapes
- **III- Bilan énergétique**
- IV- Voies amphiboliques
- V- Régulations



9 ATP



2 ATP

Cycle aérobie à cause de la régénération du NAD^+

12 ATP

III- Bilan énergétique

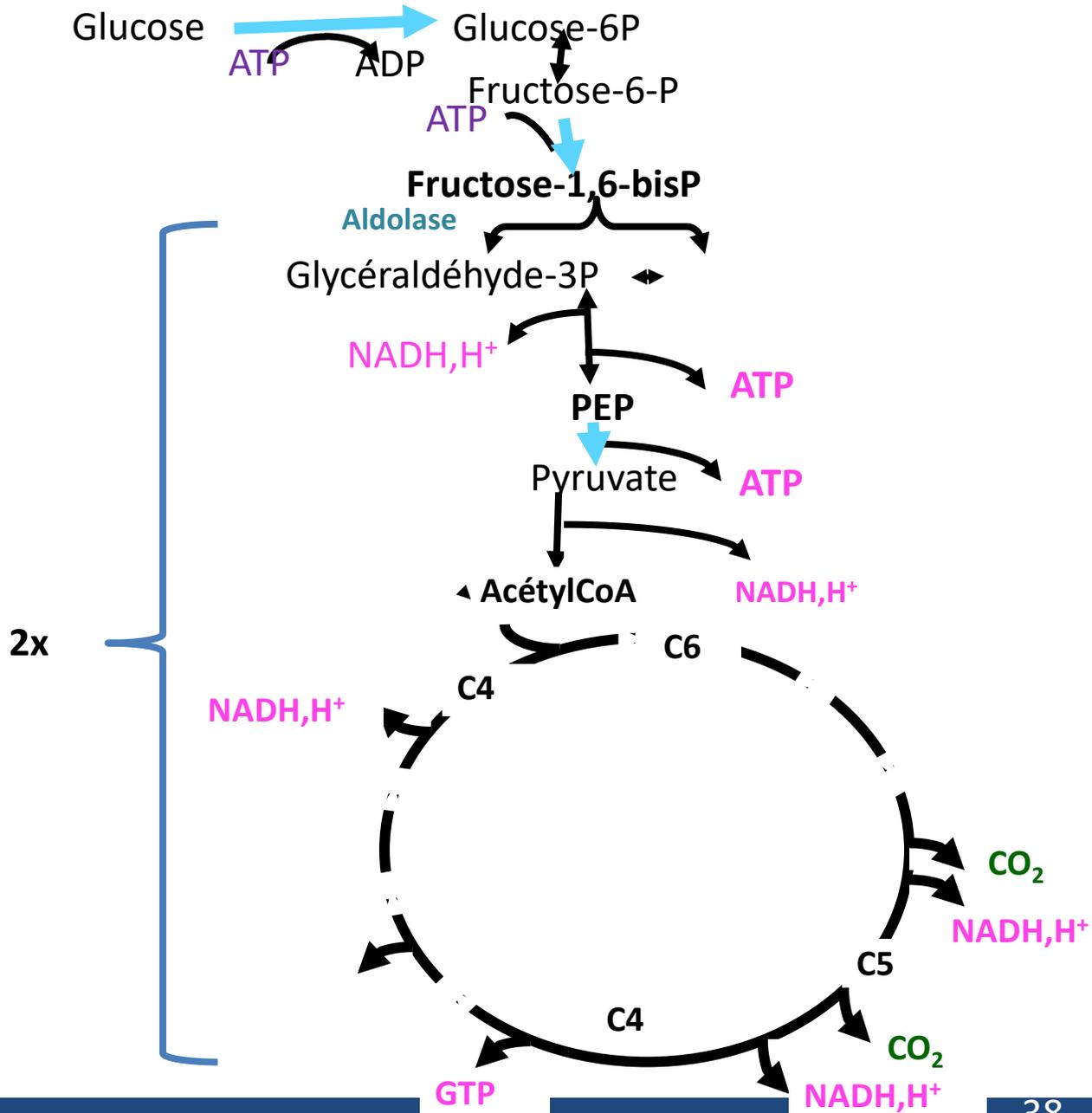


=8 ATP

PDH: NADH*2 = 6 ATP

Krebs: (3 NADH + FADH₂ + 1 GTP)*2
12*2=24 ATP

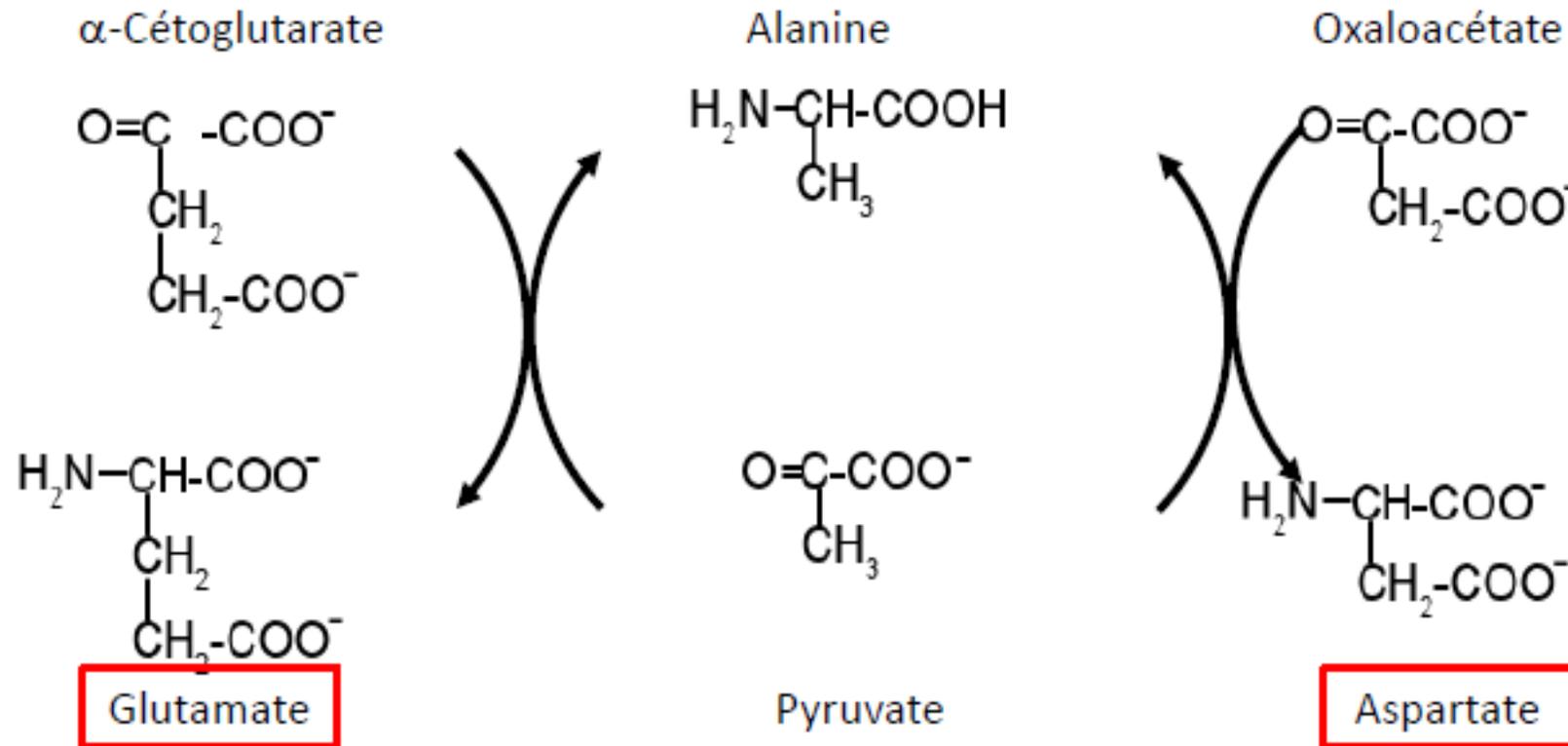
=38 ATP



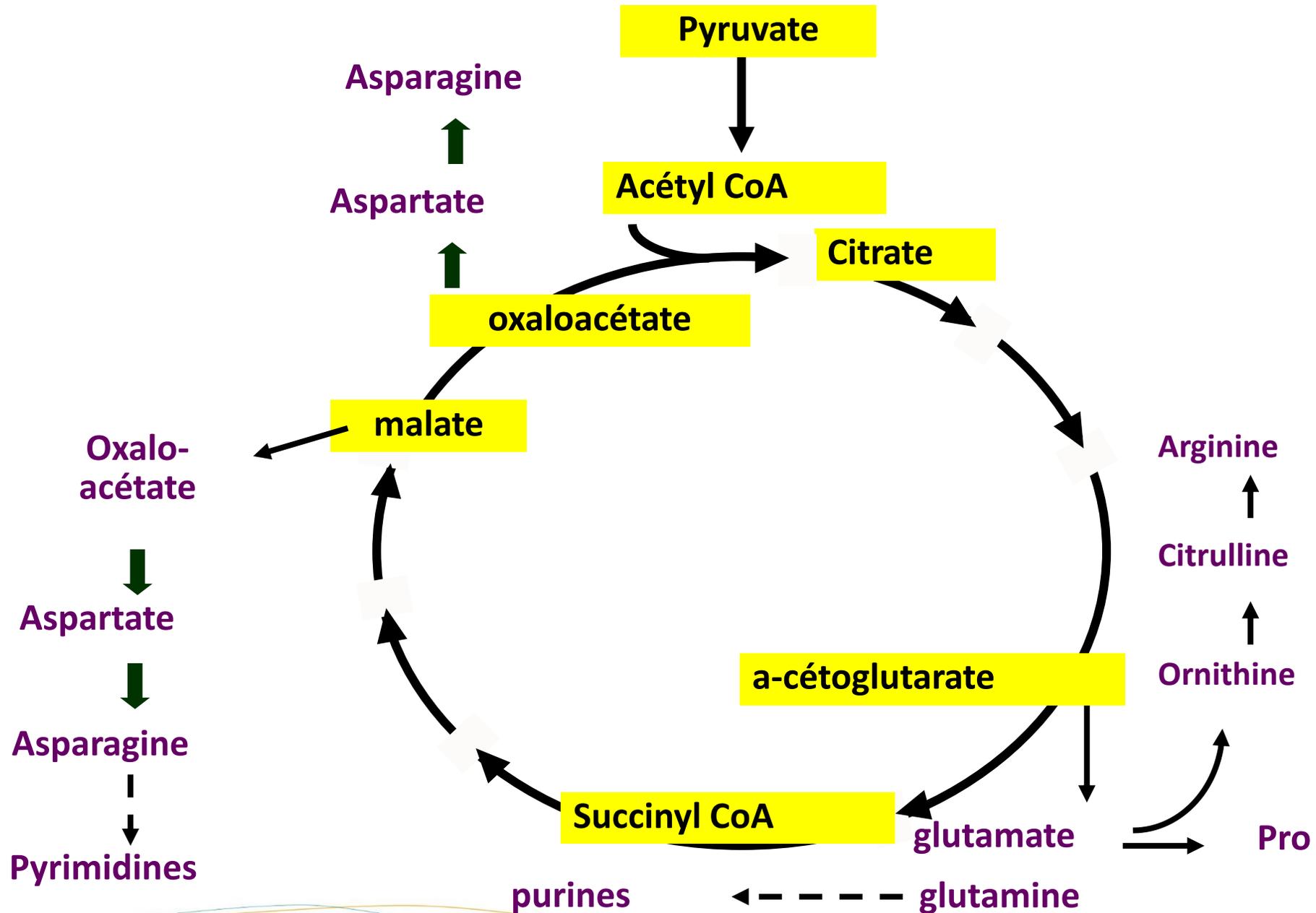
- I- Généralités
- II- Les différentes étapes
- III- Bilan énergétique
- **IV- Voies amphiboliques**
- V- Régulations

- **Voie amphibolique**
 - **Fonction catabolique**
 - **Fonction anabolique en fournissant des intermédiaires de synthèse**
 - Biosynthèse des acides aminés

À partir de l'OAA, α -cétoglutarate (acides α -cétoniques) \longrightarrow aspartate, glutamate par **réaction de transamination**

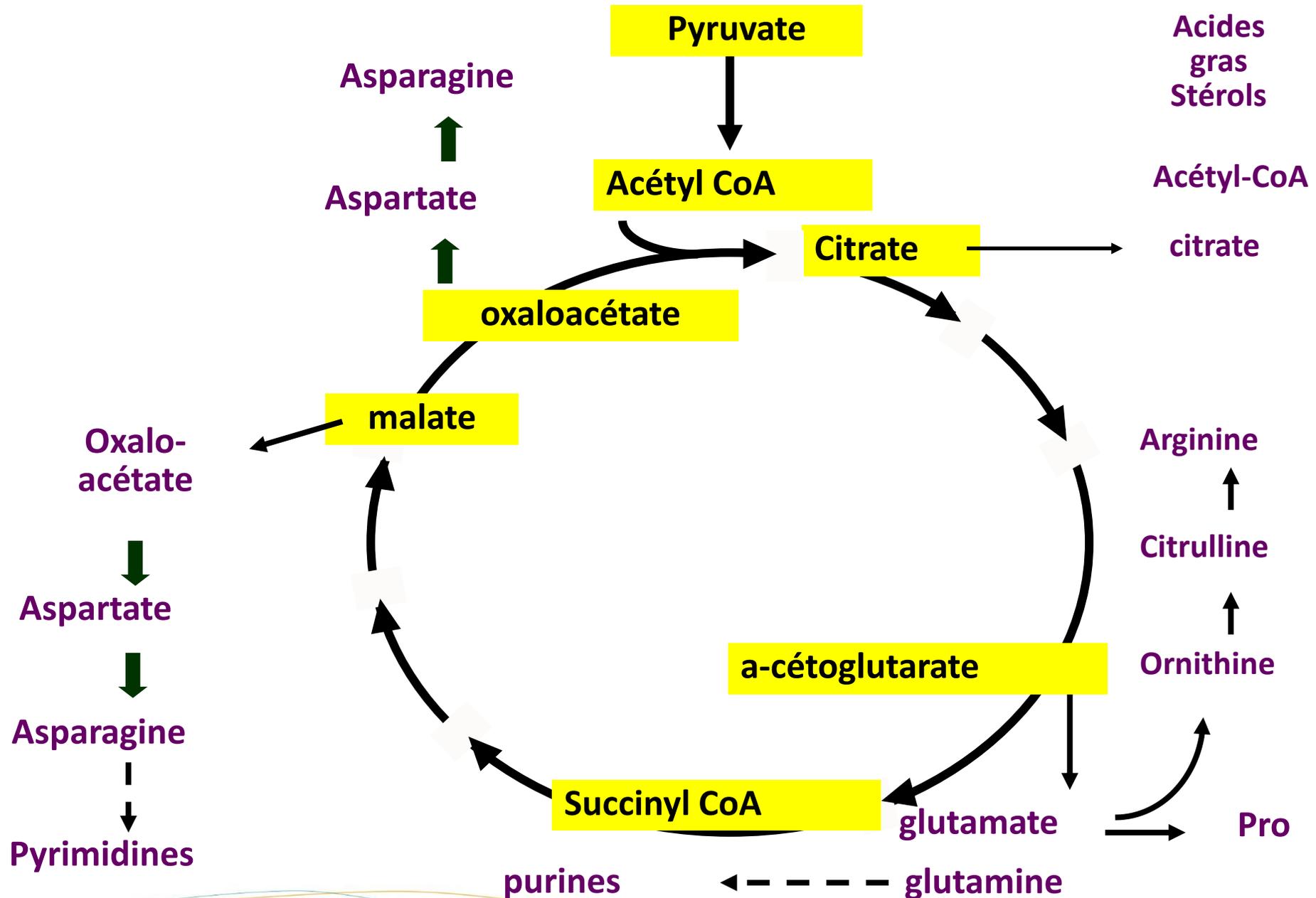


Voies amphiboliques



- **Voie amphibolique**
 - **Fonction catabolique**
 - **Fonction anabolique en fournissant des intermédiaires de synthèse**
 - Biosynthèse des acides aminés
 - Biosynthèse de l'hème et porphyrines (succinyl-CoA)
 - Biosynthèse des acides gras et du cholestérol (citrate)

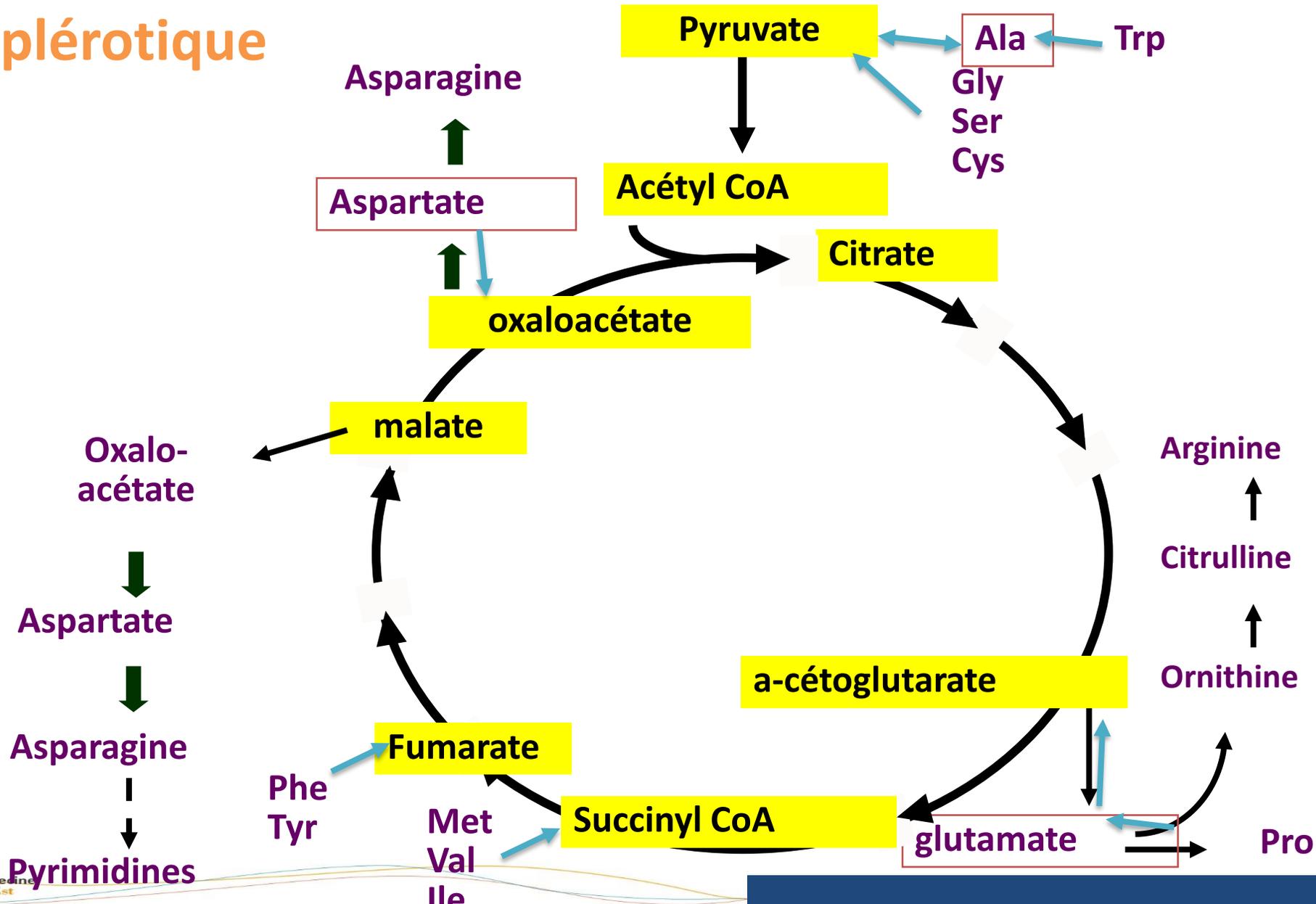
Voies amphiboliques



- **Voie amphibolique**
 - **Fonction catabolique**
 - **Fonction anabolique en fournissant des intermédiaires de synthèse**
 - Biosynthèse des acides aminés
 - Biosynthèse de l'hème et porphyrines (succinyl-CoA)
 - Biosynthèse des acides gras et du cholestérol (citrate)
 - Biosynthèse des intermédiaires du cycles

Voies amphiboliques

- Les intermédiaires doivent être régénérés si utilisés pour synthèse = réaction **anaplérotique**



- En particulier formation d'oxaloacétate par carboxylation du pyruvate

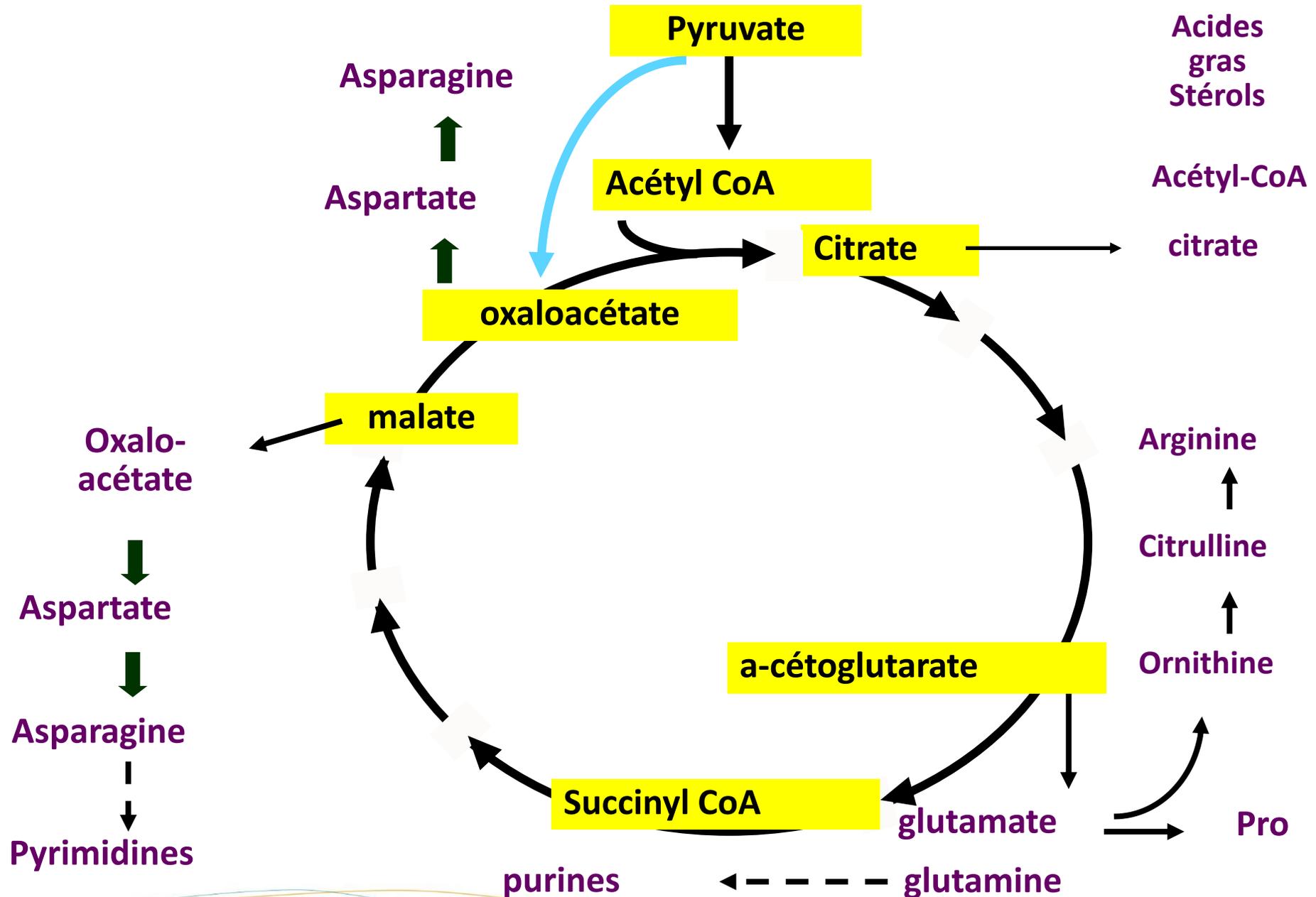


Pyruvate carboxylase

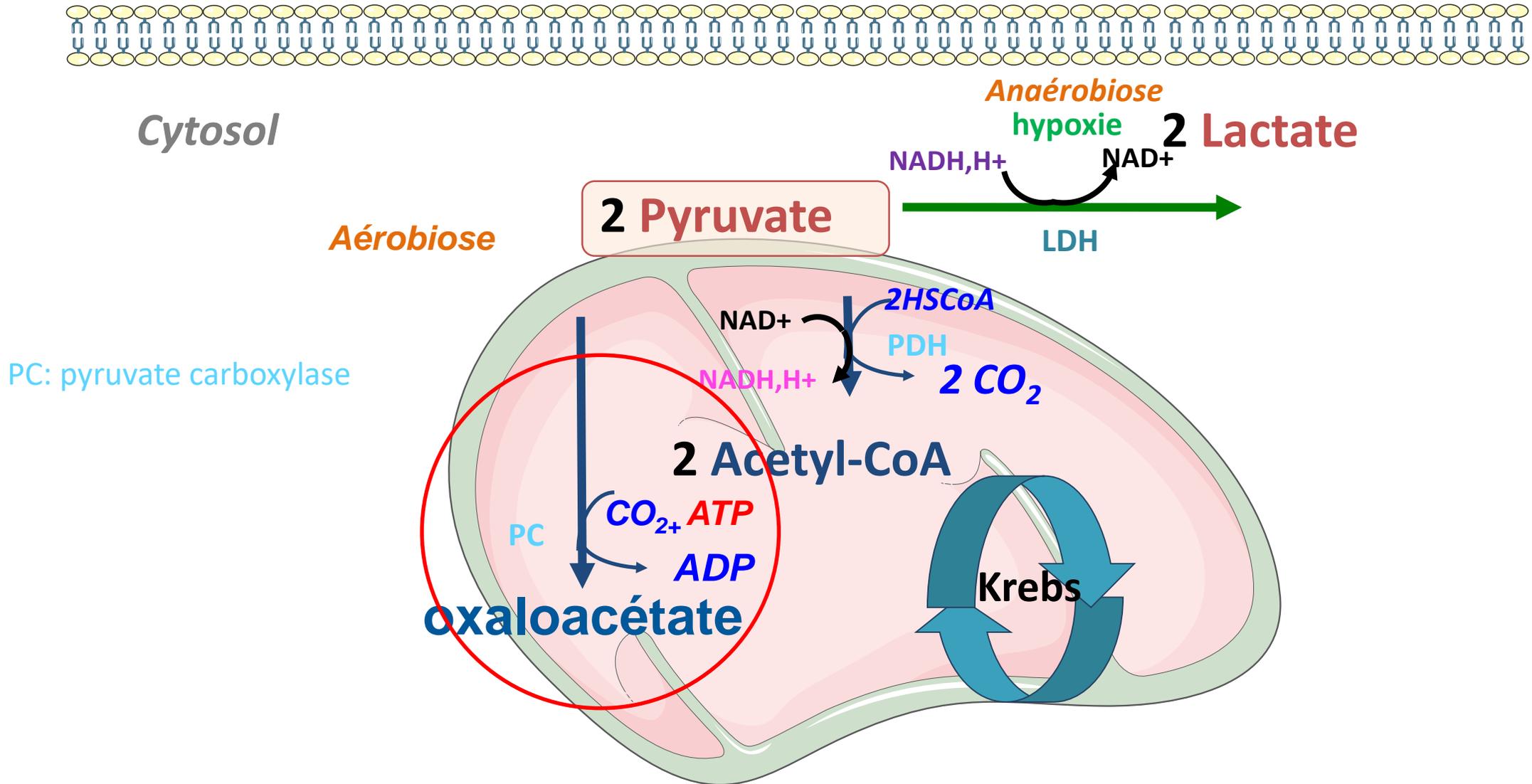


Actif qu'en présence d'acétyl-CoA

Voies amphiboliques

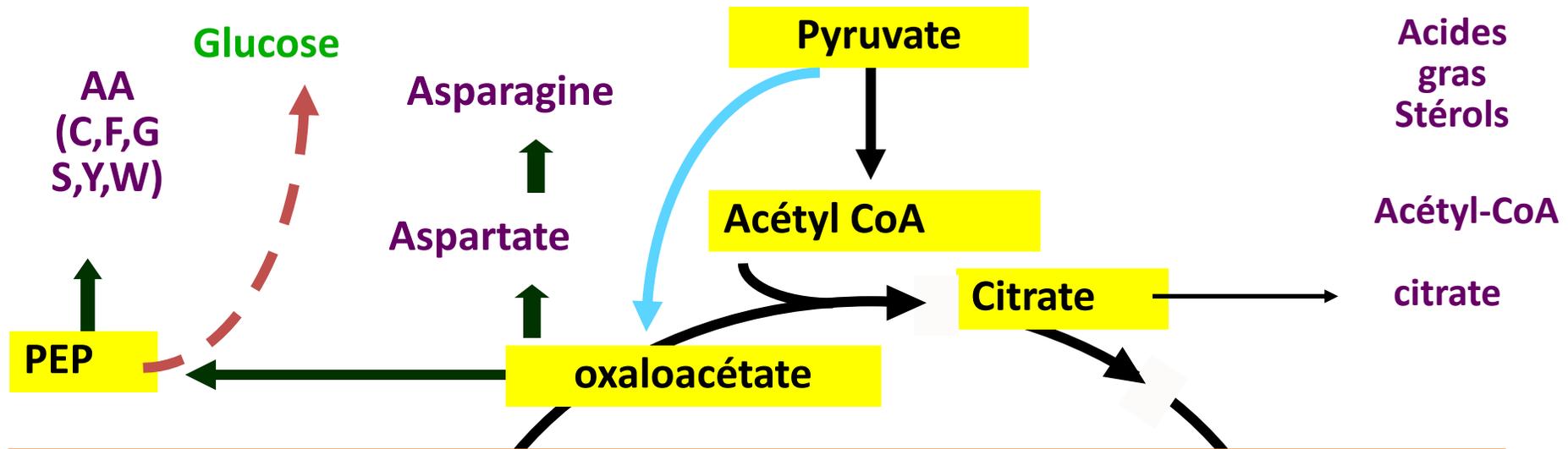


IV- Krebs: Voie anaérotique

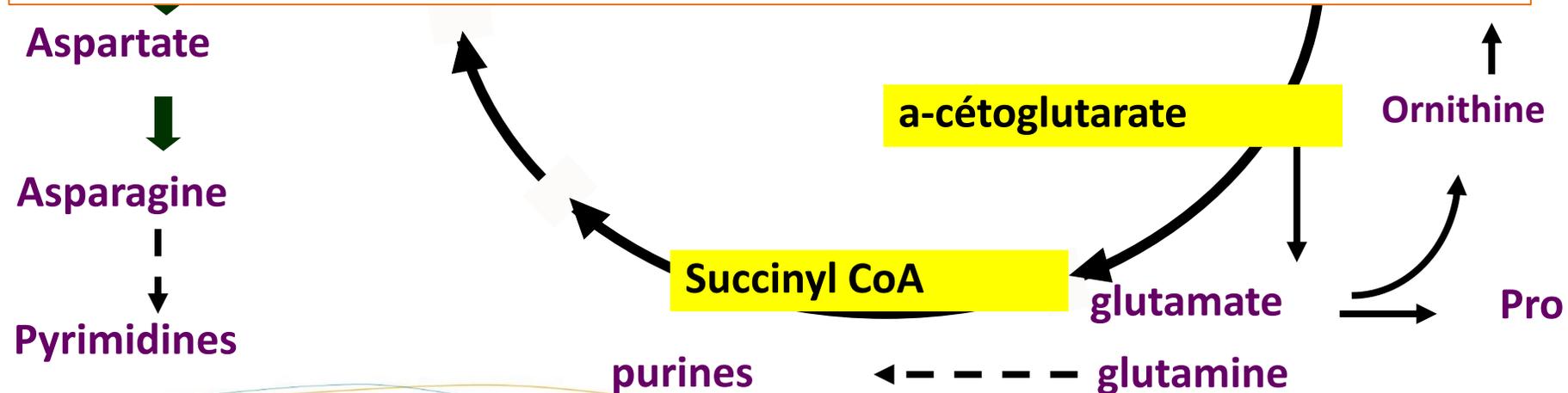


- **Voie amphibolique**
 - **Fonction catabolique**
 - **Fonction anabolique en fournissant des intermédiaires de synthèse**
 - Biosynthèse des acides aminés
 - Biosynthèse de l'hème et porphyrines (succinyl-CoA)
 - Biosynthèse des acides gras et du cholestérol (citrate)
 - Biosynthèse des intermédiaires du cycles
 - Biosynthèse du glucose (oxalo acétate Néoglucogenèse)

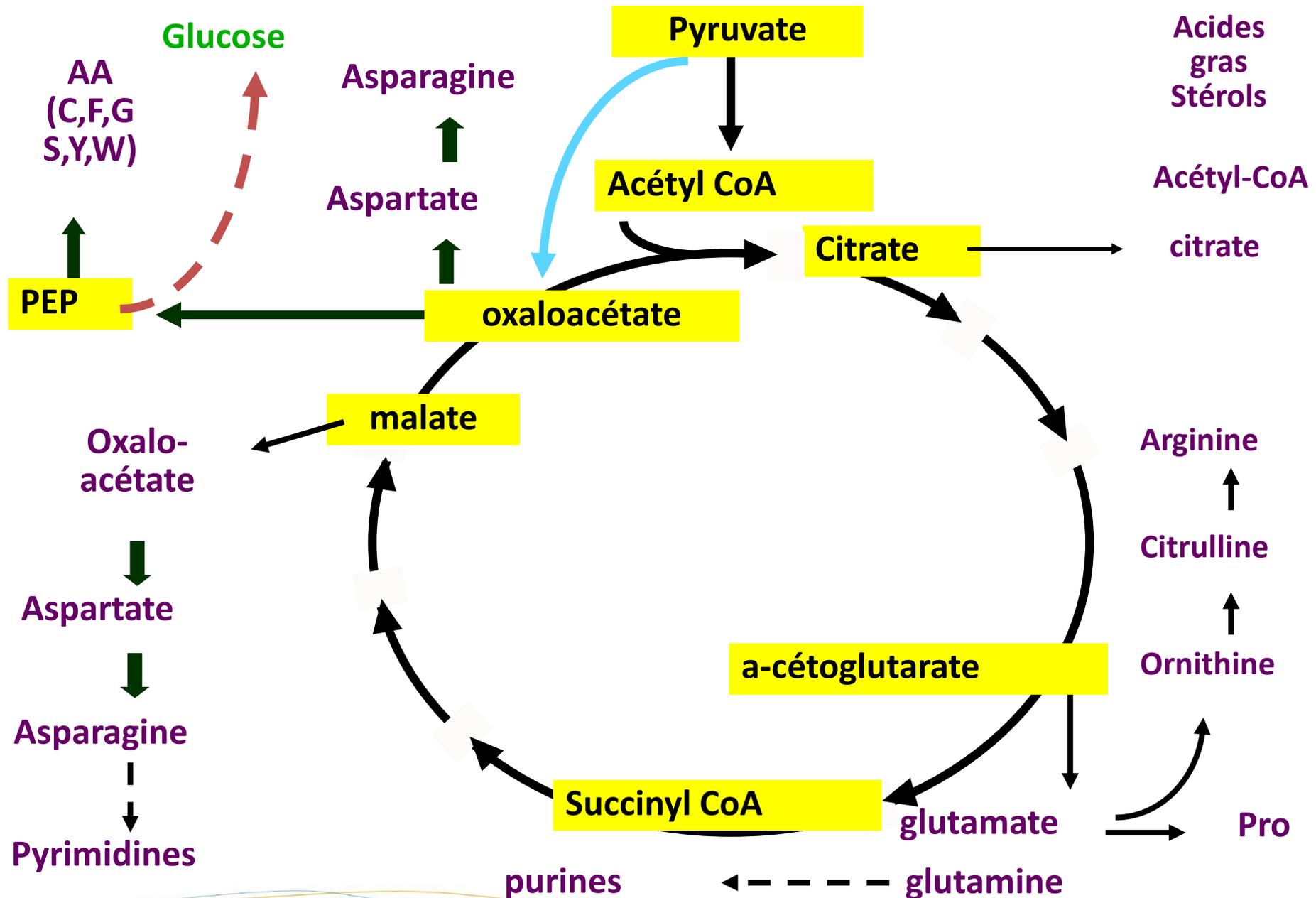
Voies amphiboliques



Orientation de l'oxaloacétate :
Charge énergétique: élevée vers glucose
faible vers le cycle de Krebs



Voies amphiboliques



- I- Généralités
- II- Les différentes étapes
- III- Bilan énergétique
- IV- Voies amphiboliques
- **V- Régulations**

Fonctionne partout (sauf GR) et tout le tps mais nécessité d'adapter sa vitesse

- **Régulation très fine en relation avec le catabolisme et l'anabolisme des glucides, lipides, protéines**
- **Vitesse ajustée aux besoins en ATP, besoin énergétique**
 - Disponibilité en NAD⁺ et FAD (charge énergétique faible)
 - Rôle des ratios $[ATP]/[ADP]$ et $[NADH,H^+]/[NAD^+]$: si charge énergétique élevée :
ATP ↑, NADH,H⁺ ↑ = inhibition couplée de la PDH, du Krebs et de la Phosphorylation oxydative
- **Régulation liée à la disponibilité en substrats et coenzymes et à la régulation allostérique de plusieurs enzymes**

- **Disponibilité en Acétyl Co A**
 - Acétyl-CoA : propre régulation de sa formation
 - **Effecteur négatif** de la PDH
 - Active son entrée dans le cycle (**effecteur positif** de la pyruvate carboxylase et de la citrate synthase)
- **Synthèse du citrate +++**
 - citrate synthase **inhibée par ATP et NADH** / **activée par ADP et AcétylCoA**, mécanisme allostérique
 - Par ailleurs accumulation citrate **inhibe PFK** (glycolyse) et **stimule acétylCoA carboxylase (AG)**
- **Isocitrate déshydrogénase (stimulée par ADP inhibée par ATP et NADH)**
- **α -cetoglutarate déshydrogénase inhibée par succinylCoA, le NADH et l'ATP**

Take Home messages

- Voie commune pour l'oxydation des molécules énergétiques
- Rôle énergétique majeur
- Rôle amphibolique (ana/catabolisme) - Carrefour métabolique

