

LE CYCLE DE KREBS

1. Définition: Le cycle de Krebs est une voie métabolique de la mitochondrie qui oxyde l' ACoA pour produire des CoE réduits utilisés dans les CRM pour fournir de l'ATP et de la chaleur. L'ACoA est transformé en bicarbonates (HCO_3^-).
Le cycle de Krebs = cycle des acides tricarboxyliques = cycle du citrate.
Le cycle de Krebs consomme de l'acétate et produit du CO_2 sous forme de bicarbonates et des CoE réduits pris en charge par CRM. L'acétate rentre sous forme activée donc sous forme d'ACoA.

Cf Krebs 1.

Rq: Lactase, éthanol et succinate sont à la base de la chimie verte. Le succinate se trouve dans le maïs (le succin est l'ambre jaune).

Acétyle CoA qui rentre, ressort sous forme gazeuse.

⇒ Métabolisme des AG.

a. Étapes.

OA + ACoA → citrate (acide tricarboxylique car 3 fonctions carboxyliques).

Aconitase prend en charge le citrate → isocitrate (OH passe de la position 3 à 4).

Réaction réversible.

L'aconitase a besoin de glutathion pour fonctionner.

Isocitrate DH:

Enzyme à NAD qui oxyde l'isocitrate en OA puis décarboxylation → α cétooglutarate.

Une forme mitochondriale et une forme cytoplasmique/mitochondrie.

La 1e forme fonctionne avec NAD, la seconde avec NADP.

α cétooglutarate DH:

Le succinylCoA produit va être transformé par succinylCoA synthétase → succinate.

CoE libre: GDP, va être phosphorylé → GTP.

Libération du CoA.

Oxydation du succinate par succinate DH → transfumarate.

CoE: FAD.

Le transfumarate par fumarase → malate.

Malate oxydé par malate DH → OA.

Rq: OA en faible concentration dans la mitochondrie.

b. Bilan:

$ACoA + 3NAD^+ + 1FAD + 1GDP (= ADP) + P + 2H_2O \rightarrow 2CO_2 + CoA-SH + 2H^+ + 3NADH/H^+ + FADH_2 + GTP (= ATP).$

$FADH_2 \rightarrow 2ATP.$

$GTP \rightarrow 1ATP.$

$3NADH/H^+ \rightarrow 9ATP.$

$\rightarrow 12 ATP.$

c. Régulation:

-Citrate synthase:

Inhibée de manière allostérique par l'ATP.

-Isocitrate DH:

Inhibée de manière allostérique par l'ATP et non allostérique par $NADH/H^+$.

Stimulée par ADP.

- α cétooglutarate DH:

Inhibée par succinylCoA, NADH et ATP.

Cl: Cycle freiné quand forte charge énergétique ou quand environnement mitochondrial sous forme réduite.

d. Régénération des intermédiaires du métabolisme.

Intermédiaires du cycle de Krebs sont des carrefour métaboliques.

Citrate \rightarrow biosynthèse des AG.

α cétooglutarate \rightarrow synthèse de certains aa.

SuccinylCoA \rightarrow production de porfirine.

OA \rightarrow glucose.

Réactions anaplérotiques = remplissage du cycle.

Rôle amphibolique = catabolisme + anabolisme.

Ex: pyruvate \rightarrow OA.

Transamination des aa \rightarrow α cétooglutarate et OA.

Dégradation de certains aa (Isoleucine, méthionine, valine) \rightarrow succinylCoA.

Bilan:

Schéma 1

Ainsi, un tour du cycle de Krebs, fournit 11 ATP + 1 GTP soit 12 ATP.

Bilan de la glycolyse (conditions anaérobies):

Schéma 2

L'on trouve 38 ATP avec la navette malate aspartate, contre 36 avec la navette glycérol phosphate, d'où l'importance de préciser la navette.

En bref:

OA + ACoA → citrate → isocitrate → α cétoglutarate → succinyl CoA → Succinate → fumarate → malate → OA.

Les différentes réactions sont:

Le con (condensation) d'Irène (isomérisation) est tout (two, deux) décati (décarboxylations oxydatives), faut (phosphorylation) le mouiller entre deux coups de zizi (une hydratation entre deux DH).

Bilan métabolique:

ACoA + NAD⁺ + FAD + GDP + Pi + 2H₂O → 2CO₂ + 3NADH, H⁺ + FADH₂ + GTP + CoA.SH

Bilan atomique:

CH₃-CO-S.CoA + 3H₂O → 2CO₂ + 8H + CoA.SH

L'origine de l'ACoA est triple:

a) glucidique: la glycolyse catabolise les hexoses (glucose et autres) en pyruvate, transformé dans la mitochondrie en ACoA par la pyruvate DH.

b) lipidique:

-l'hydrolyse des TG libère des AG dont la β oxydation produit de l'ACoA, et du glycérol dont le métabolisme rejoint la glycolyse.

-le catabolisme dans les tissus extra-hépatiques des corps cétoniques (synthétisés dans le foie en période de jeûne à partir des AG et des α -a cétoformateurs) produit de l'ACoA.

c) protéique:

-le catabolisme de la plupart des α -a (provenant du catabolisme des protéines alimentaires ou musculaires) rejoint le pyruvate ou l'ACoA lui-même.

-certains α -a sont catabolisés en intermédiaires du cycle.

Les origines de l'OA sont 4 réactions ou voies dites anaplérotiques:

-La réaction de décarboxylation du pyruvate en OA par la pyruvate carboxylase mitochondriale; c'est la plus importante.

-La réaction de carboxylation du phosphoénolpyruvate en OA par la phosphoénolpyruvate carboxykinase cytosolique. L'OA rejoint la matrice mitochondriale via le malate.

-La réaction de carboxylation du pyruvate en malate par l'enzyme malique cytosolique.

-Le cycle des nucléotides puriques dans les muscles squelettiques est une voie anaplérotique majeure.

Rq: Tout processus métabolique qui "regarnit" le cycle de Krebs est nommé anaplérotique.

Régulation:

La vitesse de réaction pyruvate → ACoA catalysée par la pyruvate DH, bien qu'elle n'appartienne pas au cycle, commande le flux d'entrée dans le cycle de l'ACoA d'origine glucidique.

Par [ATP] et [NADH]. Il y a trois points de régulation:

a. La citrate synthase.

Fonction de la disponibilité en substrat: ACoA.

Inhibé par son produit: citrate.

Rq: aussi inhibé par succinyl-CoA (un inhibiteur allostérique).

Soumis à un contrôle allostérique: sont inhibiteur l'ATP et le NADH, H⁺.

ACoA ne peut se fixer sur l'acitrate synthase que si l'OA est déjà fixé (mécanisme bibi ordonné).

Autrement dit, la citrate ne pourra consommer de l'ACoA que s'il y a de l'OA.

b. Isocitrate déshydrogénase.

Inhibé par [ATP] et [NADH] mais stimulé par [ADP].

Fonction de la disponibilité en substrat: NAD⁺.

c. α cétoglutarate déshydrogénase.

Inhibé par le produit et [NADH].

Fonction de la disponibilité en substrat: NAD⁺.

Inhibé aussi par son produit: succinyl-CoA.

En bref:

Les activités des citrates synthase, isocitrate DH et α cétoglutarate DH sont:

-fonction de la disponibilité en substrats: ACoA pour la citrate synthase et NAD⁺ pour les deux DH.

-inhibés par leurs produits: citrate synthase par le citrate, α cétoglutarate DH par le succinyl-CoA. Par ailleurs, le succinyl-CoA est inhibiteur allostérique de la citrate synthase.

-soumis à un contrôle allostérique: sont inhibiteurs l'ATP et le NADH, H⁺. En outre, l'ADP est activateur allostérique de l'α cétoglutarate DH.

Rq: Les intermédiaires du cycle de Krebs ne servent pas qu'au cycle de Krebs. Nous avons par exemple, l'isocitrate qui va participer à la synthèse d'AG, et la succinyl CoA qui va participer à la synthèse d'hème.

Fonction anaplérotique:

Les réactions anaplérotiques → remplissage du cycle de Krebs.

S'il n'y a plus d'OA, comme indispensable pour la fixation de l'ACoA, il y a fabrication d'OA à partir du pyruvate via la pyruvate carboxylase.

Le principal point de remplissage est donc l'OA et son origine est le pyruvate.