

CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

I/ INTRODUCTION:

Le métabolisme glycolytique jusqu'au pyruvate ne peut mobiliser qu'une petite partie de l'énergie stockée dans le glucose. Seul le lien avec le cycle de l'acide citrique ou cycle de Krebs (ou cycle des acides tricarboxyliques) assure une utilisation plus complète. Le pont entre la glycolyse et le cycle de Krebs est assuré en conditions aérobies, par une décarboxylation oxydative qui permet de convertir le pyruvate en acétyl CoA.

Le cycle de l'acide citrique est la voie unique du catabolisme aérobie qui permet l'oxydation de l'acétyl CoA provenant non seulement de la décarboxylation oxydative du pyruvate mais également de :

- La β oxydation des acides gras
- La dégradation de certains acides aminés en CO₂

Le cycle de l'acide citrique est donc une voie commune au catabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Parmi les voies d'oxydation cellulaires, l'oxydation de l'acétyl CoA est celle qui contribue le plus à la synthèse d'ATP.

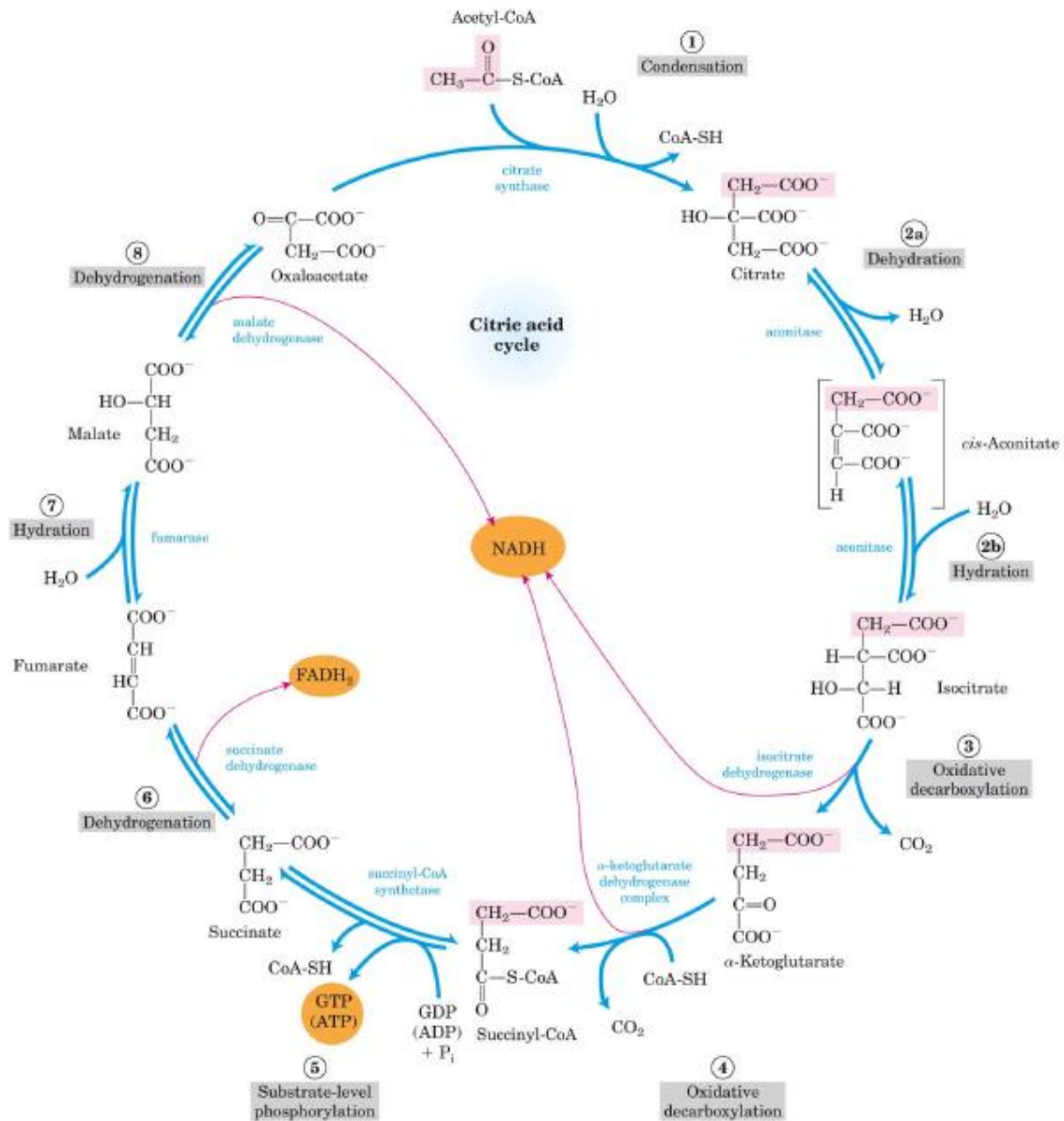
Le cycle de l'acide citrique présente un double intérêt :

- Production d'énergie : 90 % de l'énergie produite dans les cellules aérobies provient du cycle de l'acide citrique en relation avec la chaîne respiratoire et la phosphorylation oxydative.
- Le cycle fournit également des intermédiaires pour les biosynthèses ; ainsi il prend part à la néoglucogénèse, à la transamination, à la désamination et à la synthèse des acides gras.
- C'est une source importante de précurseurs pour la synthèse de nombreuses molécules telles que les aminoacides, les bases nucléotidiques, le cholestérol et la porphyrine (le constituant organique de l'hème)

II/ LOCALISATION :

Toutes les réactions du cycle de l'acide citrique ont lieu dans la membrane mitochondriale dont la matrice contient toutes les enzymes nécessaires.

III/VUE D'ENSEMBLE DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE :



IV/ Rôle du cycle de l'acide citrique :

Le rôle principal consiste à dégrader l'acétyl CoA en CO_2 avec production de NADH , H^+ , FADH_2 et GTP . Le NADH , H^+ et le FADH_2 livrent ensuite leurs électrons et leurs protons dans la chaîne respiratoire pour former de l'ATP but final du catabolisme énergétique. Le CO_2 est un produit de déchet qui sera chassé dans l'air expiré. D'autre part, le cycle du citrate présente de nombreuses possibilités d'entrée ou de sortie pour les voies de biosynthèse.

V/ Etapes du cycle de l'acide citrique :

1/ Formation du citrate :

Le cycle de l'acide citrique commence par la condensation d'une unité à 4 carbones, l'oxaloacétate, et d'une unité à 2 carbones, le groupe acétyle de l'acétyl CoA. Cette réaction qui est une condensation suivie d'une hydrolyse, est catalysée par la citrate synthétase.

Cette réaction est irréversible et fortement exergonique et donc doit se dérouler même si la concentration d'oxaloacétate est faible.

2/ Isomérisation du citrate en isocitrate :

Le groupe hydroxyle n'est pas correctement localisé dans la molécule de citrate pour les décarboxylations oxydatives qui suivent. Cette réaction consiste à déplacer le groupement - OH du citrate pour former une fonction alcool secondaire qui peut être oxydée. L'enzyme qui catalyse cette réaction s'appelle aconitase. La réaction se déroule en deux étapes : la déshydratation en cis-aconitate suivie immédiatement d'une réhydratation en isocitrate. Cette réaction est réversible, mais s'effectue dans le sens de la formation de l'isocitrate car ce dernier est rapidement consommé.

3/ Décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α cétooglutarate :

L'isocitrate déshydrogénase catalyse la décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α cétooglutarate avec libération de la première molécule de CO₂ et la formation du premier NADH, H⁺. Le Mn⁺⁺ (ou le Mg⁺⁺) est nécessaire à la réaction. Celle-ci se déroule en deux temps :

- Déshydrogénation de l'isocitrate en oxalosuccinate (instable)
- Décarboxylation de l'oxalosuccinate en α cétooglutarate

La vitesse de formation de l' α cétooglutarate est importante pour déterminer la vitesse globale du cycle.

4/ Décarboxylation oxydative de l' α cétooglutarate en succinyl CoA :

La conversion de l'isocitrate en α cétooglutarate est suivie d'une seconde réaction de décarboxylation oxydative, la formation du succinyl CoA à partir de l' α cétooglutarate. Cette réaction irréversible, est catalysée par le complexe de l' α cétooglutarate déshydrogénase un ensemble organisé de 3 sortes d'enzymes et de 5 coenzymes qui est homologue au complexe de la pyruvate déshydrogénase.

5/ Formation du succinate :

Le succinyl CoA est un composé thioester riche en énergie. Le clivage de la liaison thioester du succinyl CoA est couplé à la phosphorylation de l'ADP. Cette réaction qui est facilement réversible est catalysée par la succinyl CoA synthétase ou succinate thiokinase. Il en résulte une production de GTP et une régénération du coenzyme A. La régénération de l'ATP par le GTP est catalysée par une adénosine diphosphokinase. Cette réaction est la seule étape du

cycle de l'acide citrique qui donne directement un composé à haut potentiel de transfert de phosphoryle.



6/Déshydrogénation du succinate en fumarate:

La succinate déshydrogénase catalyse la déshydrogénation du succinate en fumarate. Cette déshydrogénation ne libère pas suffisamment d'énergie pour réduire un NAD⁺, si bien que c'est le FAD qui est réduit en FADH₂.

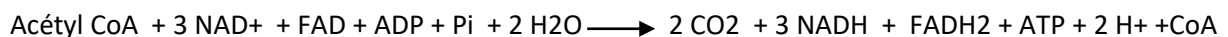
7/ Hydratation du fumarate en L malate :

La fumarase fixe une molécule d'eau sur le fumarate pour former le L malate.

8/ Régénération de l'oxaloacétate :

La malate déshydrogénase dépendante du NAD⁺, catalyse la déshydrogénation du L malate en oxaloacétate avec formation du NADH, H⁺. L'équilibre de cette réaction est en faveur du malate mais comme l'oxaloacétate est vite consommé, la réaction s'effectue dans le sens de la formation d'oxaloacétate.

VI/ BILAN DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE:



Le NADH, H⁺ et le FADH₂ formés par la glycolyse et le cycle de l'acide citrique sont des molécules riches en énergie parce qu'elles possèdent une paire d'électrons ayant un haut potentiel de transfert. Quand ces électrons sont donnés à une molécule d'O₂ au terme de la phosphorylation oxydative, une grande quantité d'énergie libre est libérée et utilisée pour régénérer de l'ATP.

La phosphorylation oxydative désigne le processus par lequel de l'ATP est formé, lorsque des électrons sont transférés du NADH, H⁺ ou du FADH₂ à l'oxygène, par une série de transporteurs d'électrons situés dans la membrane interne de la mitochondrie.

Les NADH, H⁺ et le FADH₂ sont oxydés par la chaîne de transport des électrons générant ainsi :

- 2,5 ATP par molécule de NADH oxydée
- 1,5 ATP par molécule de FADH₂ oxydée.

Donc pour un tour de cycle du citrate :

Cycle du citrate	Bilan énergétique
1 GTP	1 ATP
3 NADH, H ⁺	7,5 ATP

1 FADH ₂	1,5 ATP
TOTAL	10 ATP

L'oxygène moléculaire ne participe pas directement au cycle de l'acide citrique. Cependant, le cycle ne fonctionne que dans des conditions aérobies puisque le NAD⁺ et le FAD doivent être nécessairement régénérés dans la mitochondrie après transfert des électrons à l'oxygène moléculaire. La glycolyse peut se produire selon un mode aérobie ou un mode anaérobie, tandis que le cycle de l'acide citrique est strictement aérobie. La glycolyse peut s'effectuer dans des conditions anaérobies parce que le NAD⁺ est régénéré lors de la conversion du pyruvate en lactate ou en éthanol.

VII/ BILAN ENERGETIQUE DE L'OXYDATION COMPLETE D'UNE MOLECULE DE GLUCOSE :

	Voie directe	Phosphorylation oxydative
Glycolyse	2 ATP	2 NADH = 5 ATP
Décarboxylation oxydative	/	2 NADH = 5 ATP
Cycle de KREBS	2 GTP = 2 ATP	6 NADH = 15 ATP 2 FADH ₂ = 3 ATP
	4 ATP	28 ATP
	TOTAL	32 ATP

VIII/ REGULATION DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE :

La vitesse du cycle de l'acide citrique est ajustée pour s'adapter aux besoins cellulaires en ATP et ou en intermédiaires de biosynthèse. Il existe donc deux niveaux de contrôle :

- Contrôle de la formation de l'acétyl-CoA à travers la régulation de l'activité de la pyruvate déshydrogénase.

- Contrôle de l'oxydation de l'acétyl-CoA à travers la régulation de l'activité de :

- ❖ La citrate synthétase
- ❖ **L'isocitrate déshydrogénase**
- ❖ L'α cétooglutarate déshydrogénase

Contrôle de l'oxydation de l'acétyl-CoA :

Citrate synthétase	<ul style="list-style-type: none">- Inhibition allostérique par l'ATP- Inhibition par le citrate
Isocitrate déshydrogénase	<ul style="list-style-type: none">- Activation allostérique par le NAD⁺ et l'ADP- Inhibition par le NADH, H⁺ et l'ATP
α cétooglutarate déshydrogénase	<ul style="list-style-type: none">- Inhibition par le succinyl CoA le NADH ainsi que l'ATP

Toutes ces déshydrogénases sont activées par les ions Ca⁺⁺ dont la concentration augmente au cours de la contraction musculaire.

D'autre part, la vitesse du cycle de Krebs dépend des disponibilités en substrats, en particulier l'acétyl CoA et l'oxaloacétate. De plus, le cycle de Krebs ne peut fonctionner que si, en aval, la chaîne respiratoire dispose d'un apport suffisant en oxygène.

IX/ INTERET CLINIQUE :

Trois enzymes essentielles à la respiration cellulaire sont connues pour contribuer au développement du cancer : la succinate déshydrogénase, la fumarase et l' α cétooglutarate déshydrogénase. Des mutations qui modifient l'activité de chacune de ces trois enzymes renforcent la glycolyse anaérobie. Les cellules cancéreuses en utilisant la glycolyse anaérobie métabolisent préférentiellement le glucose en lactate, même en présence d'oxygène. La relation entre les enzymes du cycle de l'acide citrique et le cancer suggère que celui-ci est également une maladie métabolique et pas une maladie causée uniquement par des mutations interférant avec les facteurs de croissance et les protéines contrôlant le cycle cellulaire.