# Cycle de l'acide citrique

**Dr. DJABALLAH Chamss Eddine**

Certaines cellules obtiennent de l'énergie (ATP) par fermentation, dégradant le glucose en l'absence d'oxygène.

Pour la plupart des cellules eucaryotes et de nombreuses bactéries, qui vivent dans des conditions aérobies et oxydent leurs combustibles organiques en dioxyde de carbone et en eau, la glycolyse n'est que la première étape de l'oxydation complète du glucose. Plutôt que d'être réduit en lactate, en éthanol ou en un autre produit de fermentation, le pyruvate produit par la glycolyse est encore oxydé en $H_2O$ et $CO_2$. Cette phase aérobie du catabolisme est appelée respiration.

Au sens physiologique ou macroscopique plus large, la respiration fait référence à l'absorption d'$O_2$ par un organisme multicellulaire et à la libération de $CO_2$. Les biochimistes et les biologistes cellulaires, cependant, utilisent le terme dans un sens plus étroit pour désigner les processus moléculaires par lesquels les cellules consomment de l'$O_2$ et produisent du $CO_2$, des processus plus précisément appelés **respiration cellulaire**.

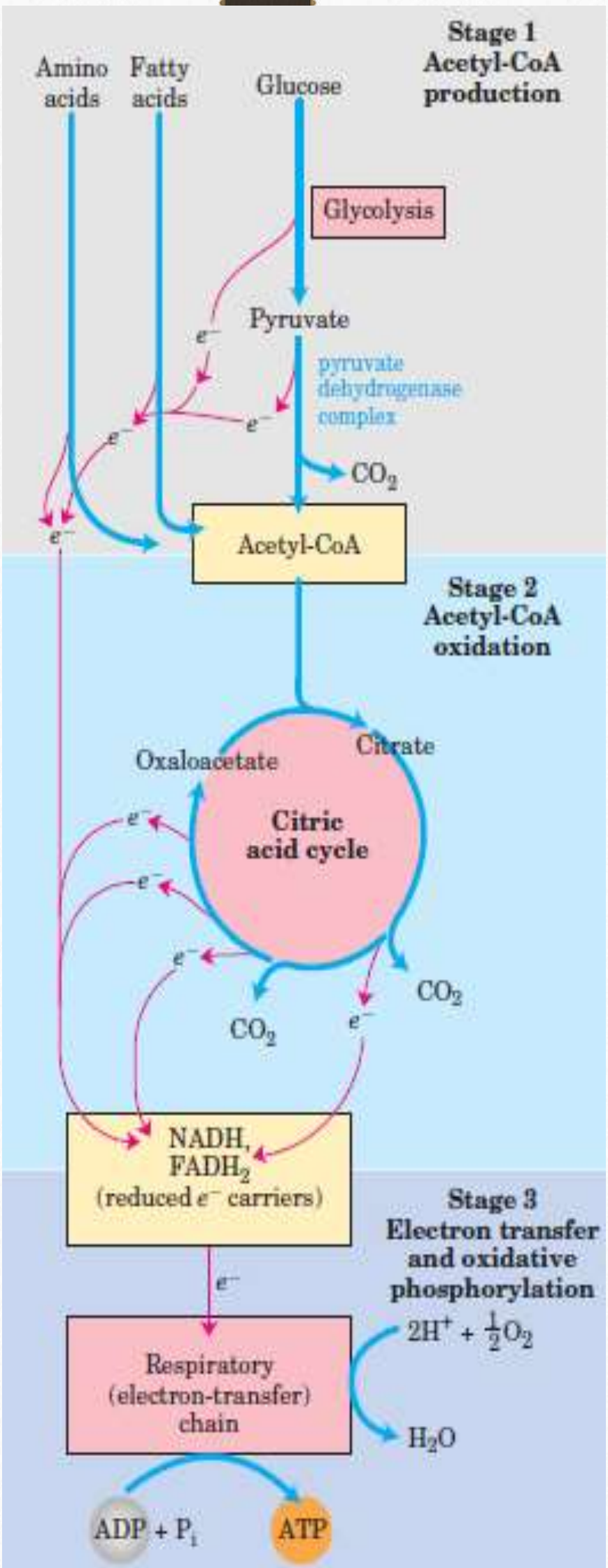
La respiration cellulaire se déroule en trois étapes principales.

Dans le premier, les molécules de carburant organique - glucose, acides gras et certains acides aminés - sont oxydées pour donner des fragments à deux carbones sous la forme du groupe acétyle de l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA).

Dans la deuxième étape, les groupes acétyle sont introduits dans le cycle de l'acide citrique, qui les oxyde enzymatiquement en CO2 ; l'énergie libérée est conservée dans les porteurs d'électrons réduits NADH et FADH2.

Dans la troisième étape de la respiration, ces coenzymes réduites sont elles-mêmes oxydées, cédant des protons (H ) et des électrons. Les électrons sont transférés à O2 - l'accepteur d'électrons final - via une chaîne de molécules porteuses d'électrons connue sous le nom de chaîne respiratoire. Au cours du transfert d'électrons, la grande quantité d'énergie libérée est conservée sous forme d'ATP, par un processus appelé phosphorylation oxydative.

Hans Krebs, 1900–1981


Stage 1
Acetyl-CoA
production
Amino acids
Fatty acids
Glucose
Glycolysis
Pyruvate
pyruvate dehydrogenase complex
$e^-$
$CO_2$
Acetyl-CoA
Stage 2
Acetyl-CoA
oxidation
Oxaloacetate
Citrate
Citric acid cycle
$CO_2$
$CO_2$
NADH, $FADH_2$
(reduced $e^-$ carriers)
Stage 3
Electron transfer and oxidative phosphorylation
$2H^+ + \frac{1}{2}O_2$
Respiratory (electron-transfer) chain
$H_2O$
ADP + $P_i$
ATP

# Production d’acétyl-CoA

Dans les organismes aérobies, le glucose et les autres sucres, les acides gras et la plupart des acides aminés sont finalement oxydés en CO2 et H2O via le cycle de l'acide citrique et la chaîne respiratoire.

Avant d'entrer dans le cycle de l'acide citrique, les squelettes carbonés des sucres et des acides gras sont dégradés en groupe acétyle de l'acétyl-CoA, la forme sous laquelle le cycle accepte la majeure partie de son apport de carburant.

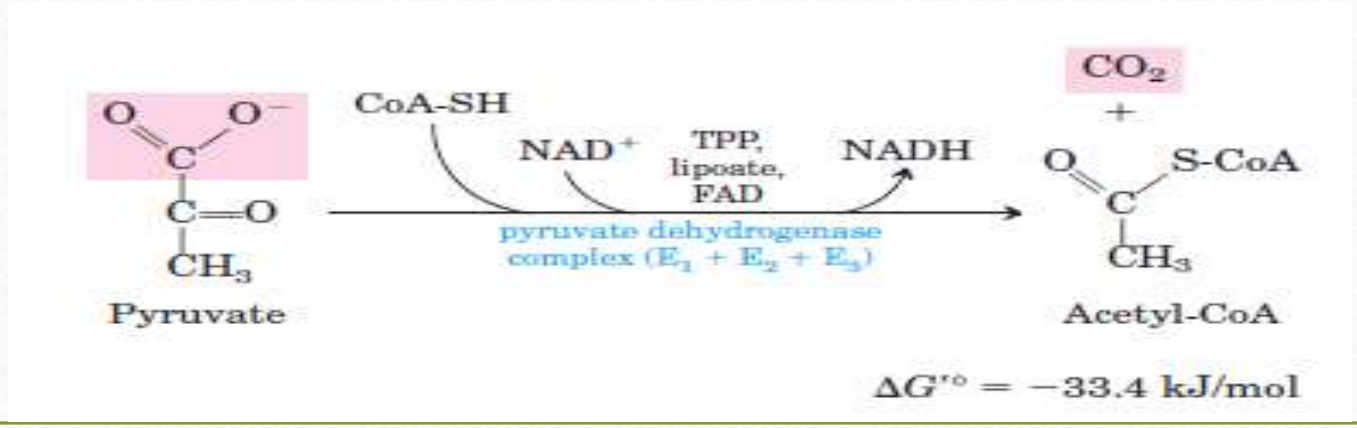
De nombreux carbones d'acides aminés entrent également dans le cycle de cette façon, bien que plusieurs acides aminés soient dégradés en d'autres intermédiaires du cycle.

# Production d'acétyl-CoA

**Le pyruvate est oxydé en acétyl-CoA et CO2**

La réaction globale catalysée par le complexe pyruvate déshydrogénase est une décarboxylation oxydative, un processus d'oxydation irréversible dans lequel le groupe carboxyle est éliminé du pyruvate sous forme de molécule de CO2 et les deux carbones restants deviennent le groupe acétyle de l'acétyl-CoA.

Le NADH formé dans cette réaction cède un ion hydrure (:H ) à la chaîne respiratoire, qui transporte les deux électrons vers l'oxygène ou, chez les micro-organismes anaérobies, vers un autre accepteur d'électrons tel que le nitrate ou sulfate. Le transfert d'électrons du NADH à l'oxygène génère finalement 2,5 molécules d'ATP par paire d'électrons.



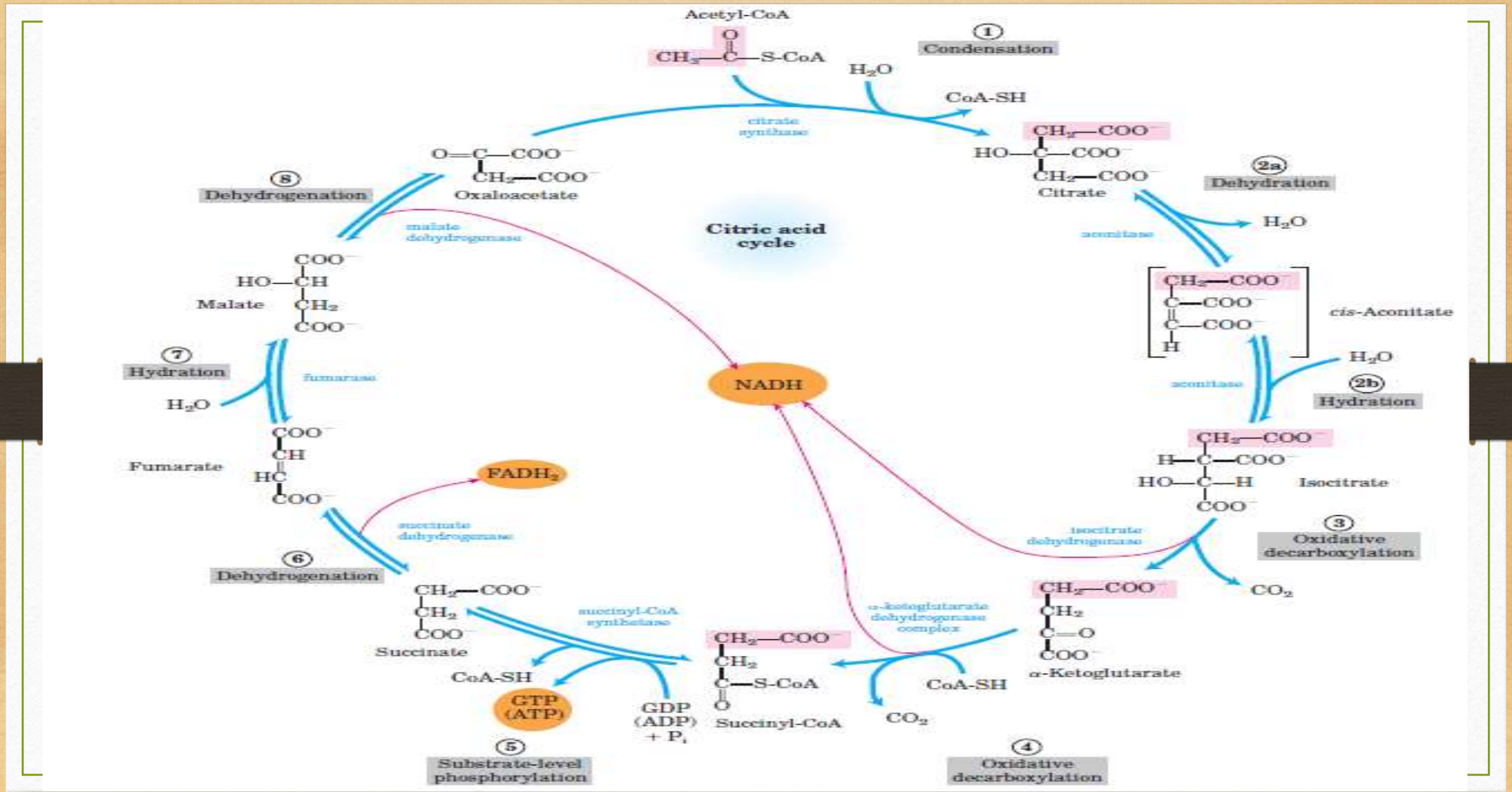
# Réactions du cycle de l'acide citrique

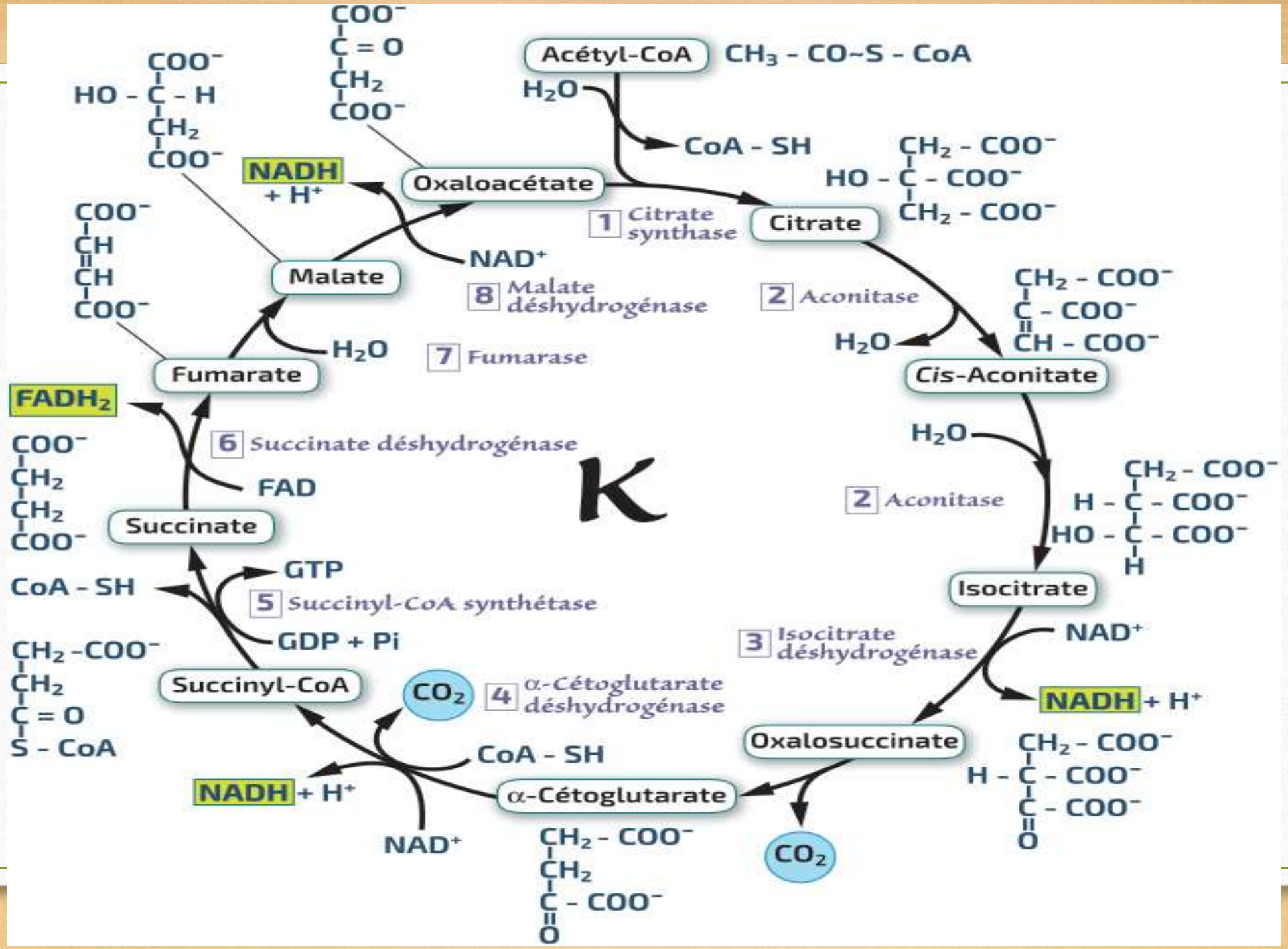
Les atomes de carbone ombrés en rose sont ceux dérivés de l'acétate d'acétyl-CoA au premier tour du cycle ; ce ne sont pas les carbones libérés sous forme de CO2 au premier tour.

Notez que dans le succinate et le fumarate, le groupe à deux carbones dérivé de l'acétate ne peut plus être spécifiquement désigné; parce que le succinate et le fumarate sont des molécules symétriques, C-1 et C-2 ne peuvent être distingués de C-4 et C-3. Les flèches rouges montrent où l'énergie est conservée par transfert d'électrons vers FAD ou NAD, formant FADH2 ou NADH H.

Les étapes 1, 3 et 4 sont essentiellement irréversibles dans la cellule ; toutes les autres étapes sont réversibles.

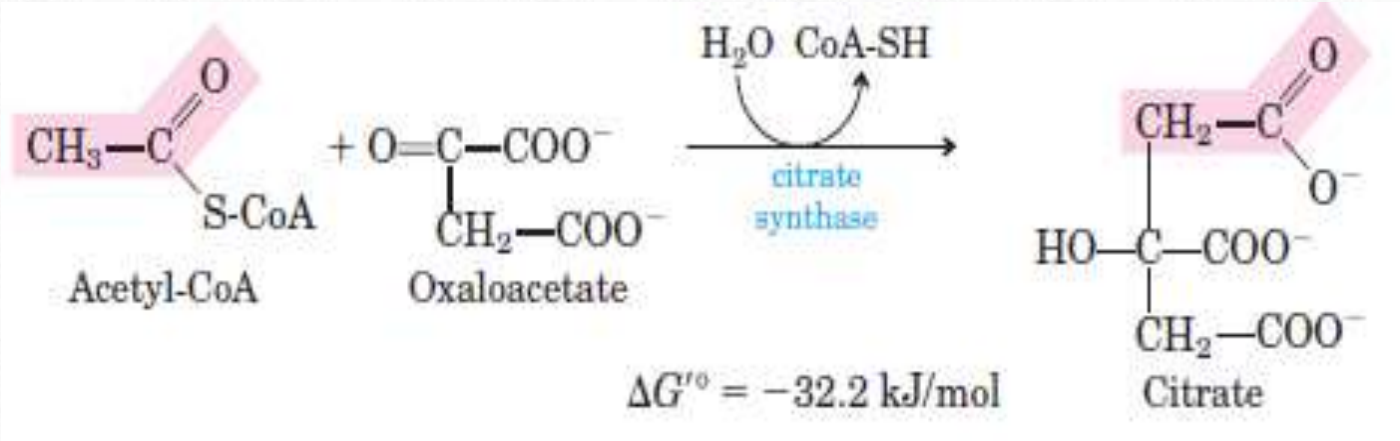
Le produit de l'étape 5 peut être soit de l'ATP soit du GTP, selon l'isozyme de succinyl-CoA synthétase qui est le catalyseur.


Acetyl-CoA
S-CoA
1
Condensation
$H_2O$
CoA-SH
citrate synthase
Oxaloacetate
Citrate
2a
Dehydration
$H_2O$
aconitase
Citric acid cycle
cis-Aconitate
$H_2O$
2b
Hydration
aconitase
Isocitrate
3
Oxidative decarboxylation
$CO_2$
isocitrate dehydrogenase
NADH
α-ketoglutarate dehydrogenase complex
α-Ketoglutarate
CoA-SH
$CO_2$
4
Oxidative decarboxylation
Succinyl-CoA
GDP (ADP) + $P_i$
GTP (ATP)
5
Substrate-level phosphorylation
succinyl-CoA synthetase
CoA-SH
Succinate
$FADH_2$
succinate dehydrogenase
6
Dehydrogenation
Fumarate
7
Hydration
$H_2O$
fumarase
Malate
8
Dehydrogenation
malate dehydrogenase


Acétyl-CoA
CH3 - CO~S - CoA
H2O
CoA - SH
Citrate
1 Citrate synthase
Oxaloacétate
NADH + H+
NAD+
Malate
8 Malate déshydrogénase
2 Aconitase
H2O
Cis-Aconitate
7 Fumarase
H2O
Fumarate
FADH2
6 Succinate déshydrogénase
FAD
Succinate
2 Aconitase
H2O
Isocitrate
GTP
5 Succinyl-CoA synthétase
CoA - SH
GDP + Pi
3 Isocitrate déshydrogénase
NAD+
NADH + H+
Succinyl-CoA
CO2
4 α-Cétoglutarate déshydrogénase
Oxalosuccinate
CoA - SH
NADH + H+
α-Cétoglutarate
NAD+
CO2
K

**1- Formation du citrate**

La première réaction du cycle est la condensation de l'acétyl-CoA avec l'oxaloacétate pour former du citrate, catalysée par la **citrate synthase** :



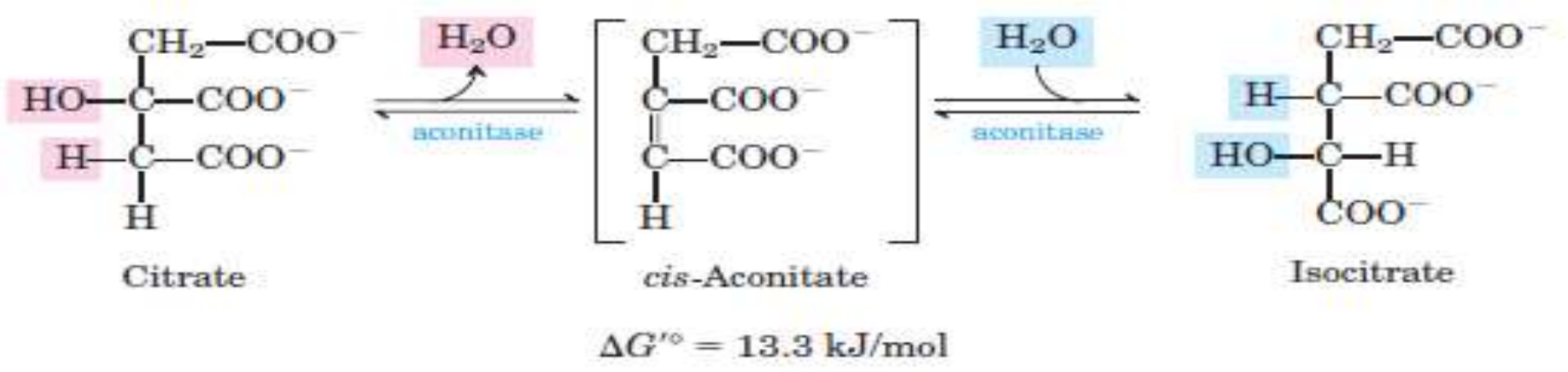

Dans cette réaction, le carbone méthyle du groupe acétyle est lié au groupe carbonyle (C-2) de l'oxaloacétate. Citroyl-CoA est un intermédiaire transitoire formé sur le site actif de l'enzyme (voir Fig. 16-9). Il subit rapidement une hydrolyse pour libérer le CoA et le citrate, qui sont libérés du site actif. L'hydrolyse de cet intermédiaire thioester à haute énergie rend la réaction directe hautement exergonique.

Le grand changement d'énergie libre standard négatif de la réaction de citrate synthase est essentiel au fonctionnement du cycle car la concentration d'oxaloacétate est normalement très faible. Le CoA libéré dans cette réaction est recyclé pour participer à la décarboxylation oxydative d'une autre molécule de pyruvate par le complexe PDH.

**2- Formation d'Isocitrate via le cis-Aconitate**

L'enzyme aconitase (plus formellement, l'aconitate hydratase) catalyse la transformation réversible du citrate en isocitrate, par la formation intermédiaire de l'acide tricarboxylique cis-aconitate, qui normalement ne se dissocie pas du site actif.

L'aconitase peut favoriser l'addition réversible de H2O à la double liaison du cis-aconitate lié à l'enzyme de deux manières différentes, l'une conduisant au citrate et l'autre à l'isocitrate :

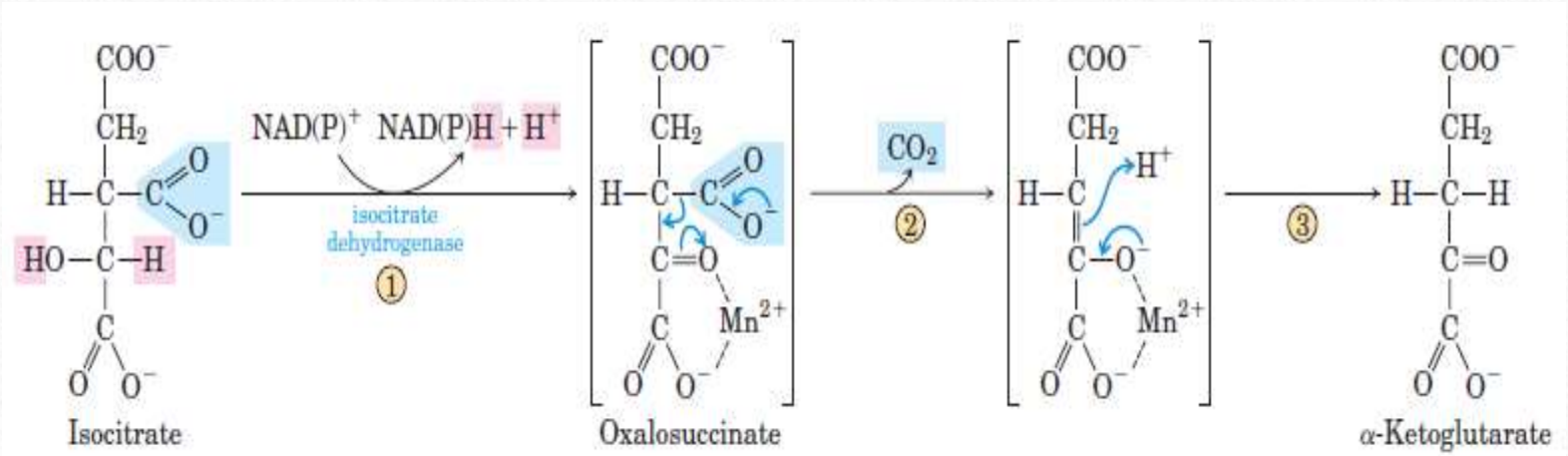


### 3- Oxydation de l'Isocitrate en α-Cétoglutarate et CO2

Dans l'étape suivante, l'isocitrate déshydrogénase catalyse la décarboxylation oxydative de l'isocitrate pour former du α-cétoglutarate.

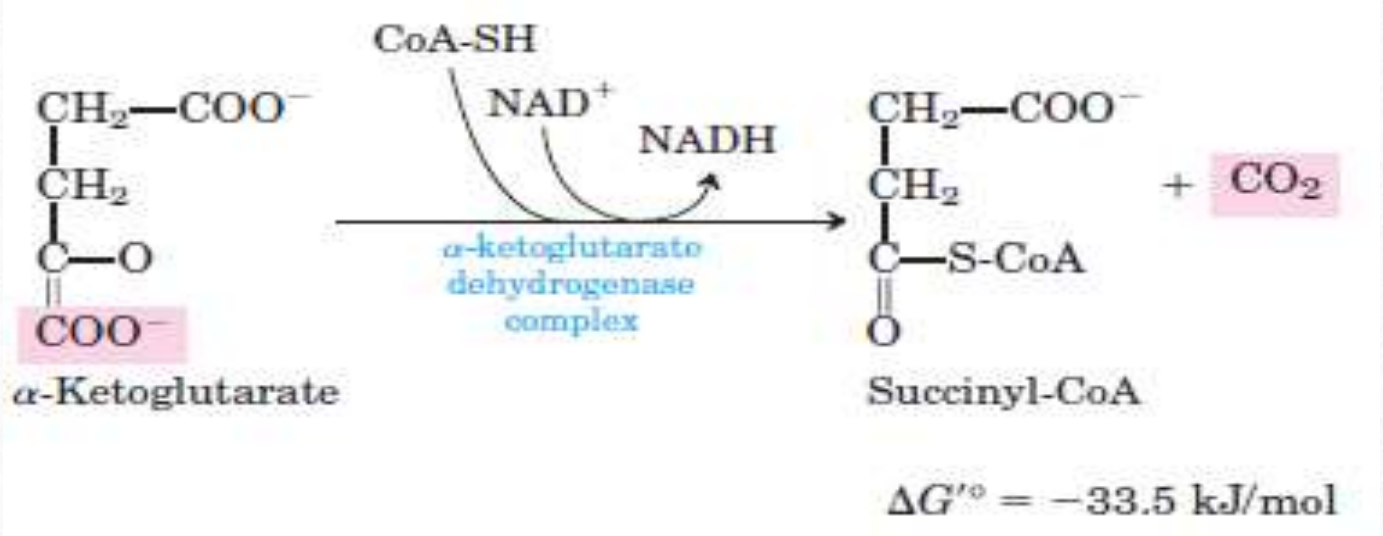
Le Mn2+ dans le site actif interagit avec le groupe carbonyle de l'oxalosuccinate intermédiaire, qui se forme de manière transitoire mais ne quitte pas le site de liaison jusqu'à ce que la décarboxylation le convertisse en α-cétoglutarate. Le Mn2+ stabilise également l'énol formé de manière transitoire par décarboxylation.

Il existe deux formes différentes d'isocitrate déshydrogénase dans toutes les cellules, l'une nécessitant du NAD comme accepteur d'électrons et l'autre nécessitant du NADP.



## 4- Oxydation du α-cétoglutarate en succinyl-CoA et CO2

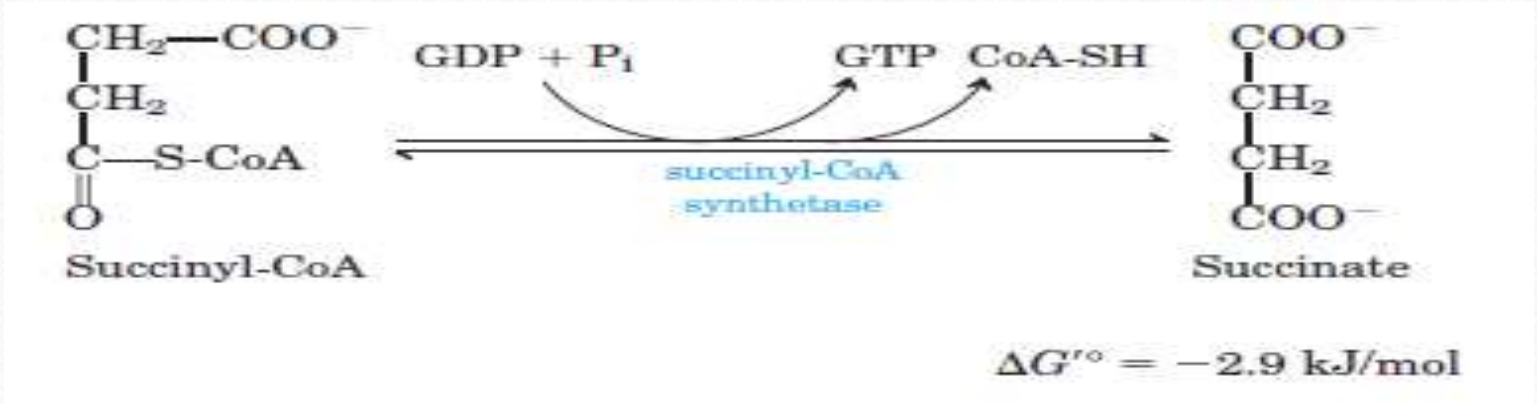
L'étape suivante est une autre décarboxylation oxydative, dans laquelle le α-cétoglutarate est converti en succinyl-CoA et CO2 par l'action du complexe α-cétoglutarate déshydrogénase ; Le NAD+ sert d'accepteur d'électrons et le CoA de porteur du groupe succinyle. L'énergie d'oxydation du α-cétoglutarate est conservée dans la formation de la liaison thioester du succinyl-CoA :




Cette réaction est pratiquement identique à la réaction de pyruvate déshydrogénase discutée ci-dessus, et le complexe α-cétoglutarate déshydrogénase ressemble étroitement au complexe PDH à la fois dans sa structure et sa fonction.

## 5- Conversion du succinyl-CoA en succinate

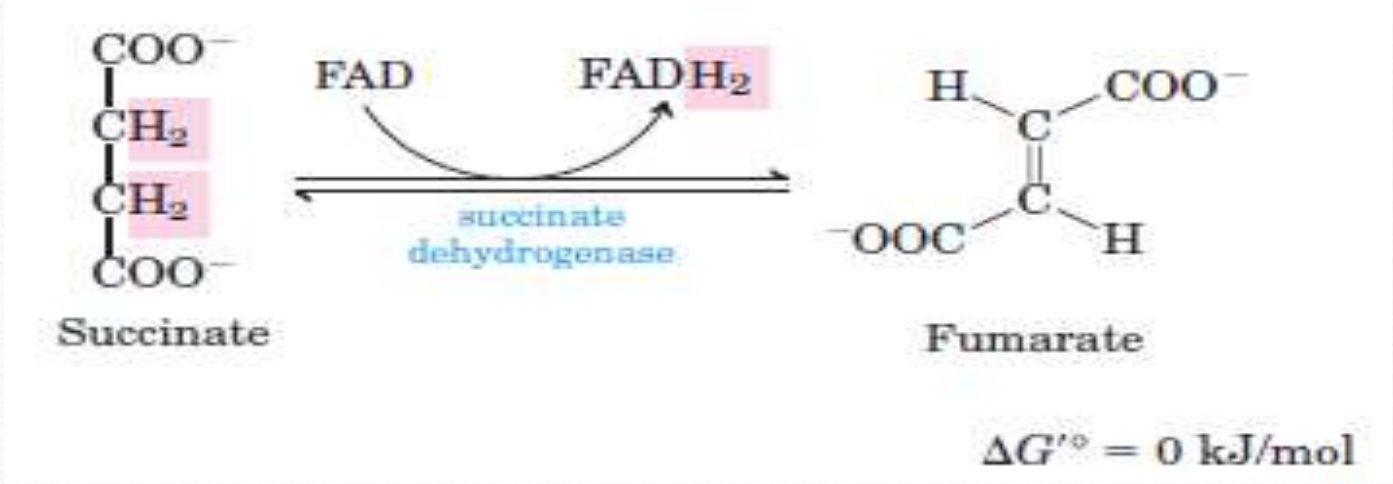
Le succinyl-CoA, comme l'acétyl-CoA, possède une liaison thioester avec une énergie libre standard fortement négative d'hydrolyse (ΔG'° ≈ - 36 kJ/mol). Dans l'étape suivante du cycle de l'acide citrique, l'énergie libérée lors de la rupture de cette liaison est utilisée pour entraîner la synthèse d'une liaison phosphoanhydride dans le GTP ou l'ATP, avec un ΔG'° net de seulement - 2,9 kJ/mol. Le succinate est formé dans le processus :




L'enzyme qui catalyse cette réaction réversible est appelée **succinyl-CoA synthétase** ou **succinate thiokinase** ; les deux noms indiquent la participation d'un nucléoside triphosphate dans la réaction.

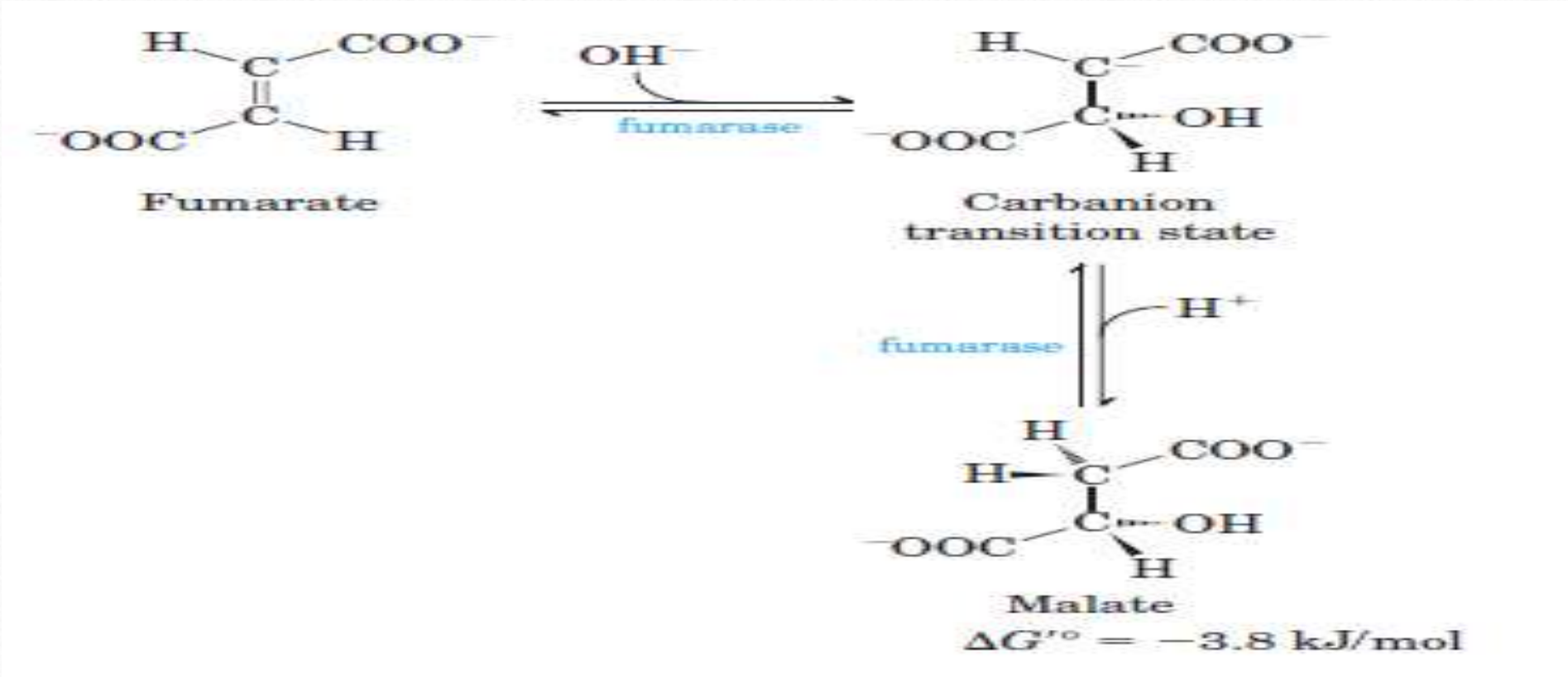
**6- Oxydation du succinate en fumarate**

Le succinate formé à partir du succinyl-CoA est oxydé en fumarate par la **succinate déshydrogénase** à flavoprotéine :



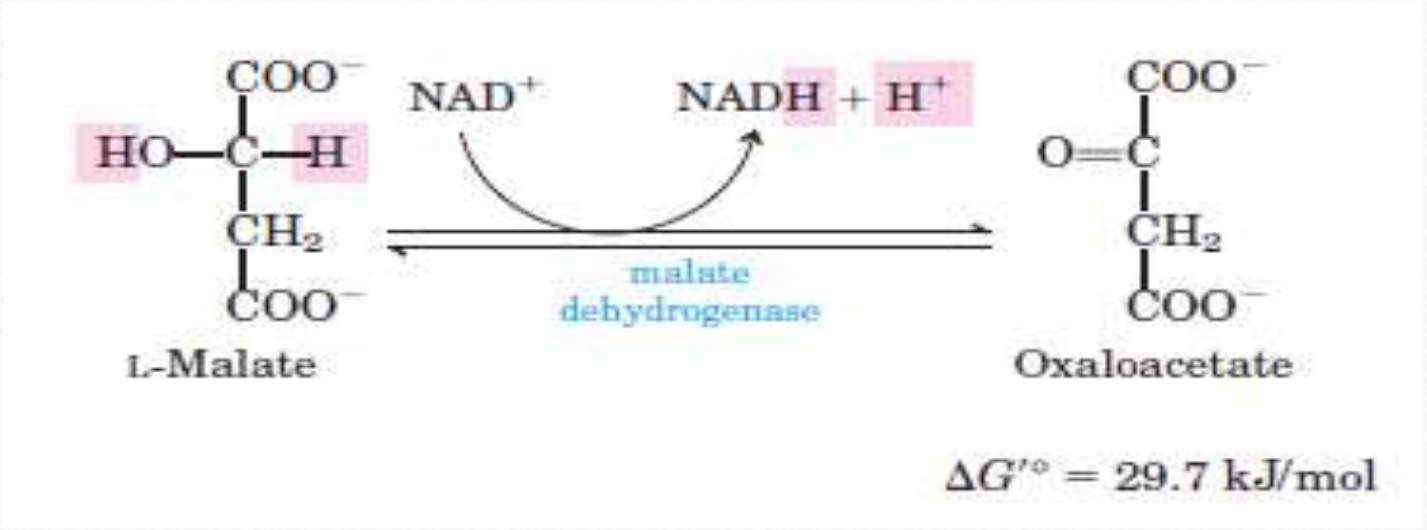
## 7- Hydratation du fumarate en malate

L'hydratation réversible du fumarate en L-malate est catalysée par la **fumarase** (anciennement **fumarate hydratase**). L'état de transition dans cette réaction est un carbanion :



## 8- Oxydation du malate en oxaloacétate

Dans la dernière réaction du cycle de l'acide citrique, la L-malate déshydrogénase liée au NAD+ catalyse l'oxydation du L-malate en oxaloacétate :



**Synthases et Synthétases; Ligases et Lyases; Kinases, phosphatases et phosphorylases : oui, les noms prêtent à confusion !**

La citrate synthase est l'une des nombreuses enzymes qui catalysent les réactions de condensation, donnant un produit chimiquement plus complexe que ses précurseurs. Les synthases catalysent des réactions de condensation dans lesquelles aucun nucléoside triphosphate (ATP, GTP, etc.) n'est requis comme source d'énergie.

Les synthétases catalysent les condensations qui utilisent l'ATP ou un autre nucléoside triphosphate comme source d'énergie pour la réaction de synthèse. La succinyl-CoA synthétase est une telle enzyme.

Les ligases (du latin ligare, « lier ensemble ») sont des enzymes qui catalysent des réactions de condensation dans lesquelles deux atomes sont joints à l'aide d'ATP ou d'une autre source d'énergie. (Ainsi, les synthétases sont des ligases.) L'ADN ligase, par exemple, ferme les ruptures dans les molécules d'ADN, en utilisant l'énergie fournie par l'ATP ou le NAD ; il est largement utilisé pour assembler des morceaux d'ADN pour le génie génétique.

Les ligases ne sont pas à confondre avec les lyases, enzymes qui catalysent les clivages (ou, en sens inverse, les additions) dans lesquelles se produisent des réarrangements électroniques. Le complexe PDH, qui clive par oxydation le CO2 du pyruvate, fait partie de la grande classe des lyases.

**Synthases et Synthétases; Ligases et Lyases; Kinases, phosphatases et phosphorylases : oui, les noms prêtent à confusion !**

Le nom kinase s'applique aux enzymes qui transfèrent un groupe phosphoryle d'un nucléoside triphosphate tel que l'ATP à une molécule acceptrice - un sucre (comme dans l'hexokinase et la glucokinase), une protéine (comme dans la glycogène phosphorylase kinase), un autre nucléotide (comme dans la nucléoside diphosphate kinase), ou un intermédiaire métabolique tel que l'oxaloacétate (comme dans la PEP carboxykinase). La réaction catalysée par une kinase est une phosphorylation.

D'autre part, la phosphorolyse est une réaction de déplacement dans laquelle le phosphate est l'espèce attaquante et se fixe de manière covalente au point de rupture de la liaison. De telles réactions sont catalysées par des phosphorylases. La glycogène phosphorylase, par exemple, catalyse la phosphorolyse du glycogène, produisant du glucose 1-phosphate.

La déphosphorylation, l'élimination d'un groupe phosphoryle d'un ester phosphate, est catalysée par des phosphatases, avec de l'eau comme espèce attaquante. La fructose bisphosphatase-1 convertit le fructose 1,6-bisphosphate en fructose 6-phosphate dans la gluconéogenèse, et la phosphorylase une phosphatase élimine les groupes phosphoryle de la phosphosérine dans la glycogène phosphorylase phosphorylée.