

Cycle de Krebs

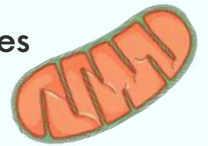
(cycle des citrates)

Introduction

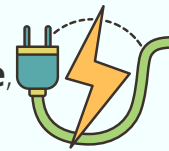
Le cycle de Krebs est la voie finale de l'oxydation de molécules énergétiques (glucose, acides gras et acides aminés)

Le cycle de Krebs est une voie mitochondriale, situé au niveau de la **matrice mitochondriale** (**sauf la succinate déshydrogénase**) dont l'objectif est l'oxydation de l'acétyl-CoA en CO_2

Il a donc lieu dans toutes les cellules possédants des **mitochondries** (toutes sauf les globules rouges)



Il permet la **production de 95% de l'énergie de l'organisme**, en **association avec la phosphorylation oxydative**



Enfin il représente une **interface entre catabolisme et anabolisme**

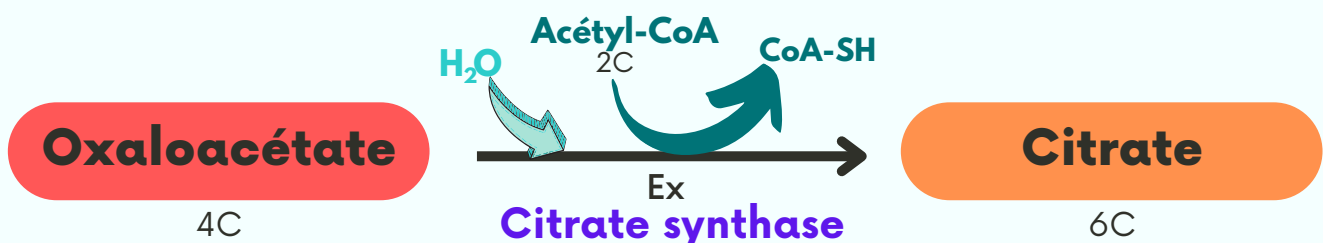


Étapes du cycle de Krebs

1. Condensation

C'est une réaction qui se produit facilement, même avec une faible concentration d'oxaloacétate

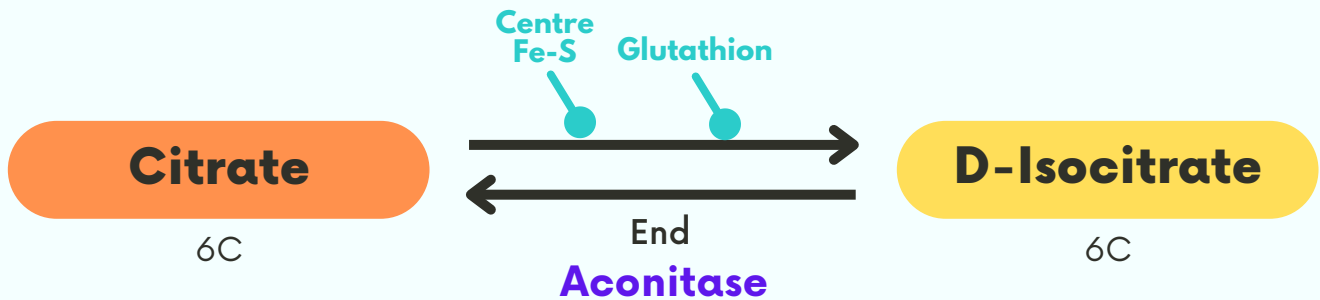
- La **citrate synthase** condense l'**acétyl-CoA** (provenant de la PDH ou de la β -oxydation) avec un **oxaloacétate**, pour former un **citrate** dans une réaction irréversible et exergonique, en y incorporant une **molécule d'eau** et relarguant la **coenzyme A**



2. Isomérisation

- L'**aconitase** isomérisé le citrate en **D-isocitrate** dans une réaction réversible et endergonique, en nécessitant l'intervention de 2 cofacteurs : un **glutathion** et un **centre fer-soufre**

Il y a le transfert du groupement OH vers le carbone β qui provient de l'oxaloacétate



Elle se compose de 2 étapes, qui impliquent déshydratation et hydratation en passant par la cis-aconitate :



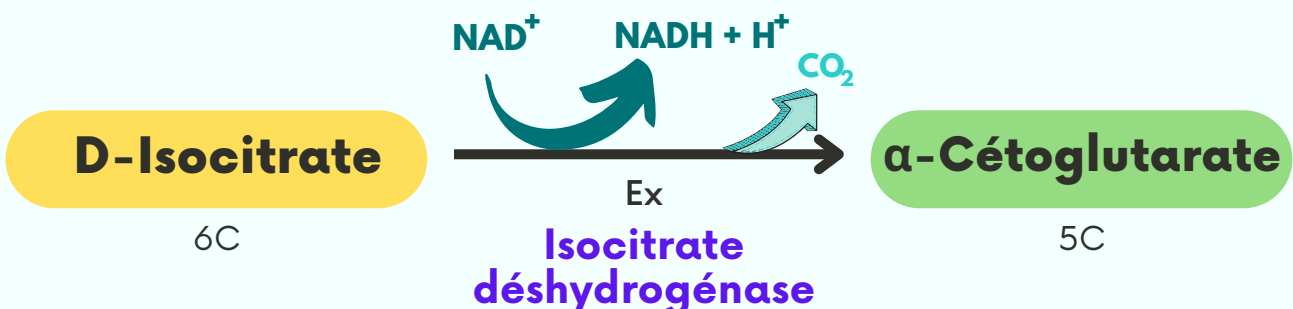
Toute les enzymes du cycle de Krebs ont un nom logique, sauf l'aconitase, du coup je me disais qu'elle passait incognito \approx aconitase



3. 1^{ère} décarboxylation oxydative

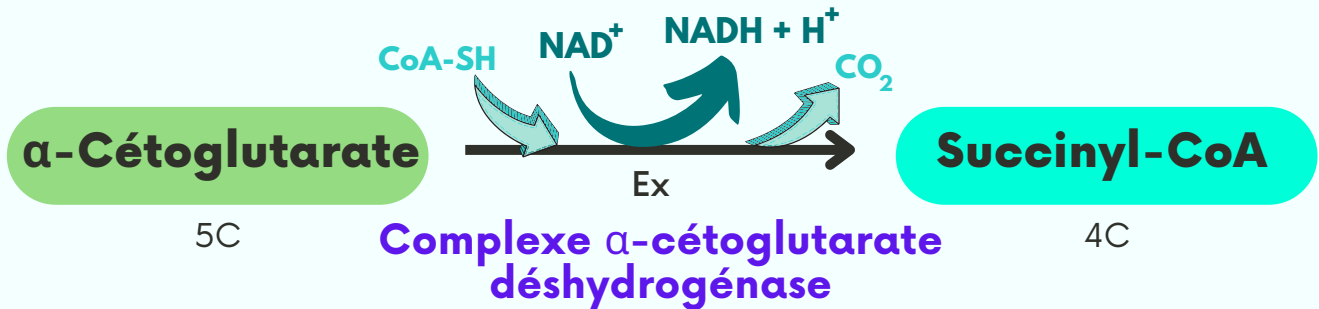
- L'**isocitrate déshydrogénase** décarboxyle le D-isocitrate en **α -cétooglutarate** dans une réaction irréversible et exergonique, en y relarguant un **dioxyde de carbone** et en réduisant un **NAD^+ en $NADH + H^+$**

Étape limitante



4. 2^{ème} décarboxylation oxydative

- Le **complexe α -cétoglutarate déshydrogénase** décarboxyle l' α -cétoglutarate en **succinyl-CoA** dans une réaction irréversible et exergonique, en y relarguant un **dioxyde de carbone** et en y incorporant la **coenzyme A** (formation d'une liaison thioester à haut potentiel énergétique) tout en réduisant un **NAD^+ en $NADH + H^+$**



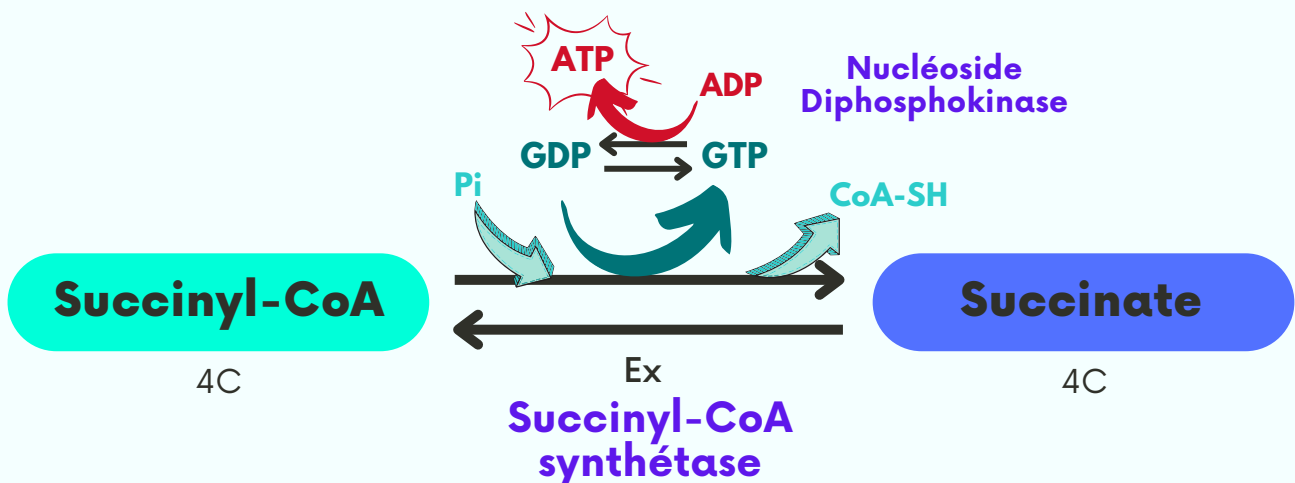
*Il possède les mêmes coenzymes et les mêmes apoenzymes que le complexe PDH, sauf pour l'E1 (logique) qui est l' α -cétoglutarate déshydrogénase (et E2 est structurellement légèrement différent)
Il ne subit pas de régulation covalente*

5. Régénération de l'oxaloacétate

- La **succinyl-CoA synthétase** transforme le succinyl-CoA en **succinate** dans une réaction réversible et exergonique, en y incorporant un **phosphate inorganique** et en relarguant une **coenzyme A**, tout en phosphorylant un **GDP en GTP**

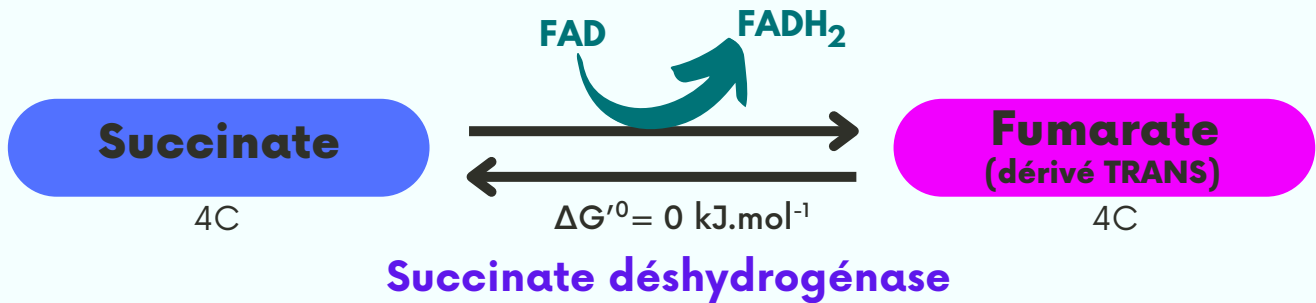
Transfert de la liaison à haut potentiel énergétique

- Puis la **nucléoside diphosphokinase** transfère le groupement γ -phosphorylé du **GTP** sur l'**ADP** pour former l'**ATP** (et relarguer un **GDP**)



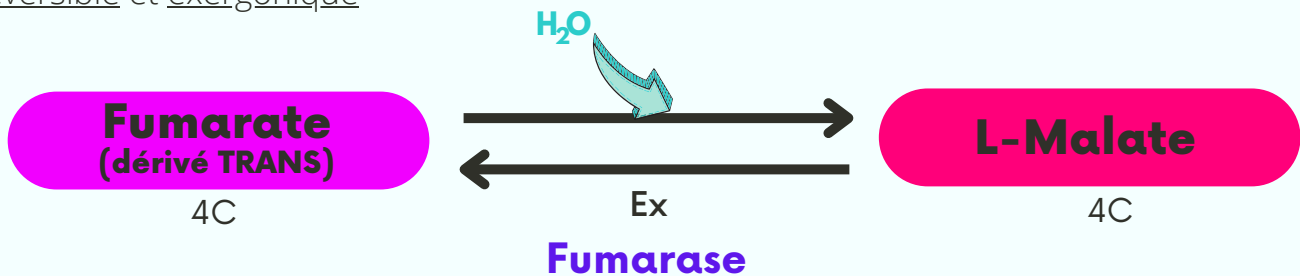
6. Régénération de l'oxaloacétate (oxydation)

- La **succinate déshydrogénase** (ancrée à la membrane interne mitochondriale et en interaction avec le complexe II de la CRM) oxyde le succinate en **fumarate (dérivé trans)** dans une réaction réversible et avec $\Delta G'^0 = 0 \text{ kJ.mol}^{-1}$, en réduisant un **FAD en FADH₂**



7. Régénération de l'oxaloacétate

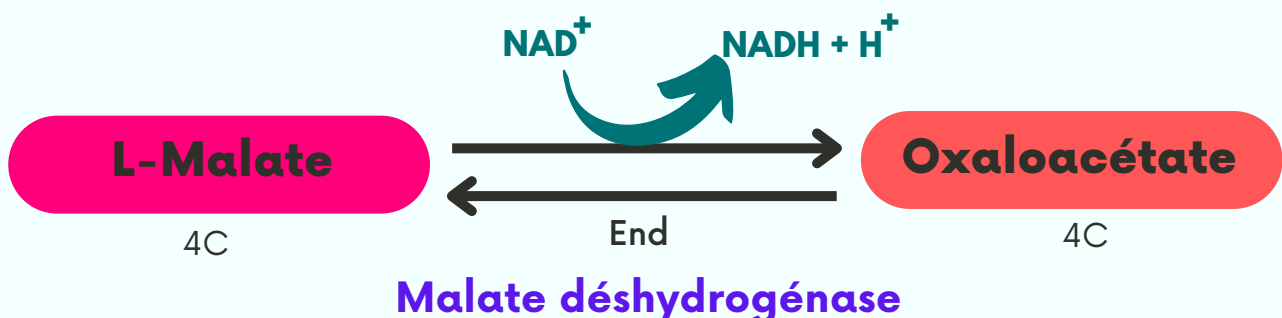
- La **fumarase** hydrolyse (incorporation d'une **molécule d'eau**, qui permet d'obtenir un **malate spécifiquement dans sa forme L**) le fumarate en **L-malate** dans une réaction réversible et exergonique



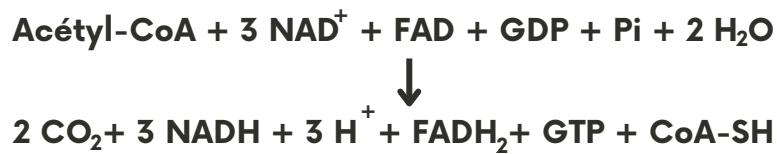
8. Régénération de l'oxaloacétate (oxydation)

- La **malate déshydrogénase** oxyde le L-malate en **oxaloacétate** dans une réaction réversible et endergonique, en réduisant un **NAD⁺ en NADH + H⁺**

L'endergonisme de cette réaction permet le maintien du flux du cycle, en maintenant une faible concentration d'oxaloacétate, par équilibre à la condensation de l'oxaloacétate en citrate qui est une réaction exergonique



Bilan



Le cycle de Krebs est donc peut producteur de molécules énergétiques directes (1 seul GTP) mais il faut savoir que :

- Chaque **NADH + H⁺** sera réoxydé dans la CRM pour former **3 ATP**
- Chaque **FADH₂** sera réoxydé dans la CRM pour former **2 ATP**

Sachant que le cycle de Krebs produit **3 NADH + H⁺** et **1 FADH₂**, on a donc la production, in fine, de 11 ATP via la CRM + 1 via le GTP = 12 ATP

Les carrefours métaboliques

On retrouve de nombreux intermédiaires du cycle qui sont des **carrefours métaboliques** pour la synthèse de glucose, d'acides gras et d'acides aminés :

- L'**oxaloacétate**, qui peut se diriger vers la voie de **synthèse des acides aminés** ou vers la **néoglucogenèse**
- Le **citrate**, qui peut s'orienter vers la **lipogenèse**
- L'**α-cétoglutarate**, qui peut rejoindre la **navette Malate / Aspartate** ou la **synthèse d'acides aminés**
- Le **succinyl-CoA**, qui peut s'impliquer dans la **cétolyse** ou encore la **synthèse de l'hème**

Note : l'oxaloacétate peut provenir de la carboxylation du pyruvate par la pyruvate carboxylase

C'est la régulation des enzymes des voies irréversibles qui vont déterminer si ces carrefours restent dans le cycle de Krebs ou non

Normalement tout ça vous l'avez déjà vu ou vous allez le voir dans d'autres cours (sauf peut-être la synthèse de l'hème) mais comme ça vous visualisez bien

Régulation du cycle de Krebs

Le flux du cycle de Krebs dépend de l'état énergétique de la cellule, qui va **réguler l'activité de 3 enzymes qui catalysent des réactions irréversibles** du cycle :

- La **citrate synthase**
 - Activée par, l'**ADP**
 - Inhibée par, l'**ATP**, le **NADH**, le **citrate** et le **succinyl-CoA**
- L'**isocitrate déshydrogénase**
 - Activée par, l'**ADP** et le **Ca²⁺ dans le muscle**
 - Inhibée par, l'**ATP**
- L'**α-cétoglutarate déshydrogénase**
 - Activée par, l'**ADP** et le **Ca²⁺ dans le muscle**
 - Inhibée par, l'**ATP**, le **NADH** et le **succinyl-CoA**



Si on a de l'ATP, on a de l'énergie (et inversement avec l'ADP), si on a du NADH, du citrate ou du succinyl-CoA, c'est qu'on a déjà fait le cycle de Krebs, donc on a déjà de l'énergie de produite

Si on a du calcium dans le muscle, ça veut dire qu'on a fait un effort physique, donc on a dépensé de l'énergie, donc on veut en reproduire

Si on a besoin d'énergie, on va stimuler ces enzymes, si on a pas besoin d'énergie, on va inhiber ces enzymes, parce que, vous l'avez compris maintenant j'espère, le cycle de Krebs contribue à la fabrication de l'énergie de l'organisme (à 95% en association à la phosphorylation oxydative comme écrit dans l'intro)

Et voilà, c'est tout pour moi avec la méta mitochondriale, mais Lou va vous sortir une fiche ou deux sur la CRM et l'ATP synthase très prochainement

Je vous conseille de réviser tous ces cours (avec la PDH) ensemble, car c'est vraiment une histoire et c'est hyper logique

Mais regardez moi toute cette place pour les dédis !!!!!, c'est partis :

Encore dédi à **moi** (parce que j'ai encore un bras en moins mdr) 🤔🤔🤔

Dédi à la team among us avec qui j'ai finis cette fiche : **Manon, Victor** (ou CR7, je sais pas), **Lisa, Camilya** (sans rancune 😊) et aux 2 grands maîtres du jeu, **Yoann** et **Félix** (allez dans leurs perms chill sur Discord, ils sont géniaux !!! ❤️)

Et évidemment, ça fait des semaines que je lui aie promis. dédi à mon super fillot **Elly** et à son **biochimur** 😊 (photo ci-jointe) force à toi, donne tout et tu y arriveras. je crois en toi 💪



Regardez moi cette BO-T !!!!