

# Le cycle de Krebs

## I- PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DU CYCLE DE KREBS

Le cycle de Krebs est une voie mitochondriale situé au **niveau de la matrice** mitochondriale (*sauf une enzyme mais on le verra plus loin*).

L'objectif est l'**oxydation de l'acétyl-CoA en CO<sub>2</sub>**. Ce cycle va produire des coenzymes réduits ( **3 NADH et 1 FADH<sub>2</sub>**) qui seront réoxydé dans la CRM permettant la **synthèse d'ATP**.

C'est **une voie aérobie** car nous sommes dans la mitochondrie (*pas d'O<sub>2</sub> = Mitochondrie qui ne fonctionne pas !*).

Le cycle du citrate (Krebs) est la **voie finale de l'oxydation du glucose** et d'autre molécules énergétique comme les Acides Gras et les Acides aminés.

Le but de cette voie est **d'oxyder notre acétyl-CoA** pour **produire des coenzymes réduits** qui seront réoxydé au niveau de la CRM.

L'**acétyl-CoA** représente le point de convergence des catabolismes des glucides, des lipides et des protéines.

## II- DEROULEMENT DE LA VOIE

Le cycle de Krebs a lieu dans **toutes les cellules possédant une mitochondrie** donc toute les cellules **sauf les érythrocytes** (= *globules rouges*).

Les réactions se déroulent au sein de la mitochondrie, plus précisément dans la matrice pour toutes les enzymes **sauf une qui est membranaire**

Ce cycle est **un ensemble de 8 réaction** qui permet une élimination de 2 carbones sous forme de CO<sub>2</sub>. Parmi les 8 réactions on retrouve :

- **4 réaction** qui sont **des réactions d'oxydation** → permet la production de coenzyme réduit
- **1 réaction** qui permet la production d'un GTP

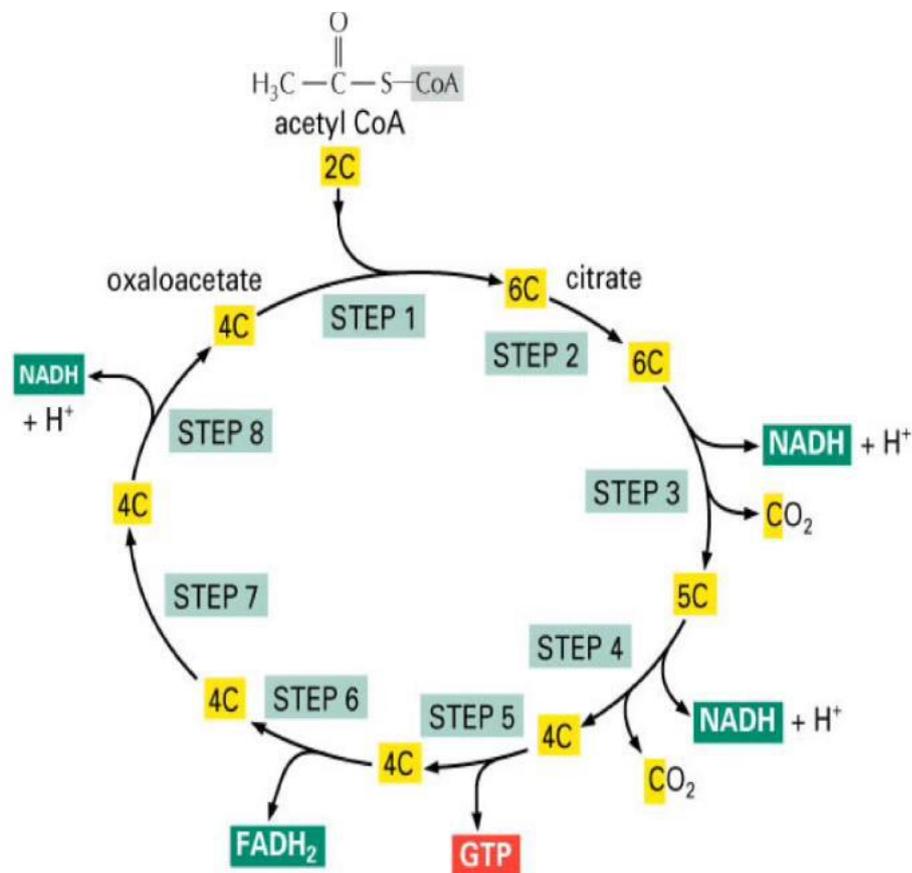
**Plus de 95% de l'énergie d'un être humain est générée par le cycle du citrate en association avec la phosphorylation oxydative.**

### III- LES ETAPES DU CYCLE DE KREBS +++

Le point d'entrée du cycle de Krebs est la **condensation d'un acétyl-CoA et d'un oxaloacétate (OAA)** pour permettre la **formation d'un citrate**.

A chaque tour du cycle de Krebs :

- On utilise un acétyl-CoA provenant de différentes sources et permet de produire une molécule à 6C (le citrate)
- On produit une seule molécule énergétique : le GTP
- Mais on produit 3 NADH+H<sup>+</sup> et 1 FADH qui pourront être réoxydés au niveau de la CRM pour permettre la production d'un grand nombre d'ATP



#### Etape 1 : production du citrate :

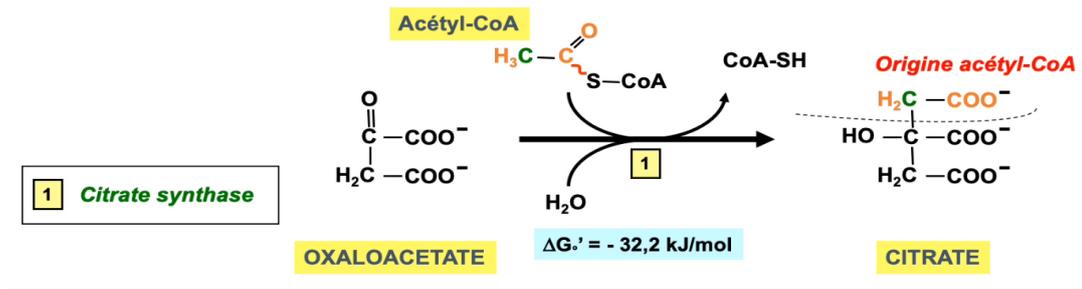
Cette première étape est la phase d'amorçage du cycle de Krebs

→ Condensation de l'acétyl-CoA avec l'OAA avec libération du Coenzyme A

→ Formation d'une molécule de Citrate à 6C

Cette réaction est catalysée par la **citrate synthase**. C'est une **réaction très exergonique**, elle se produit facilement même lorsque la concentration d'OAA est basse dans la mitochondrie.

→ Conséquence : **Réaction irréversible**



A partir de cette étape, le citrate pourra avoir 2 destins différents :

- ✚ Si la cellule a besoin d'énergie, le citrate continue le CK pour produire des coenzymes et du GTP
- ✚ Si la cellule à une charge énergétique importante, on aura une diminution du flux du CK. Le citrate produit va sortir de la mitochondrie et aller au niveau du cytoplasme pour reformer de l'acétyl-CoA cytoplasmique. Cet acétyl-CoA servira ensuite dans la synthèse des AG et du cholestérol → Lipogenèse

### Etape 2 : isomérisation :

Le citrate est isomérisé en isocitrate par l'enzyme aconitase. C'est une réaction réversible en 2 étapes :

- 1- Deshydratation → forme le Cis-aconitate
- 2- Hydratation → forme l'isocitrate

Il y a le transfert du groupement OH vers le carbone  $\beta$  qui provient de l'OAA. Pour se faire, la réaction nécessite l'intervention d'un glutathion et d'un centre fer-souffre.



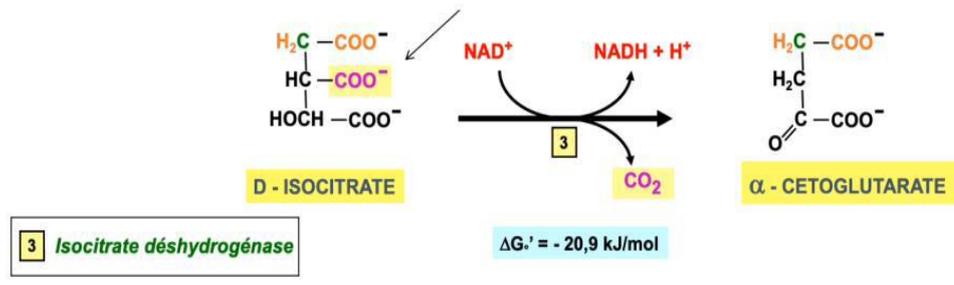
### Etape 3 : 1<sup>ère</sup> décarboxylation oxydative :

1<sup>ère</sup> réaction de décarboxylation oxydative → perte du premier Carbone sous forme de  $CO_2$  qui provient de l'OAA. Transformation du D-isocitrate en  $\alpha$ -cétoglutarate par une réaction irréversible et exergonique.

→ Etape limitante (cycle de régulation)

Cette réaction est catalysée par l'isocitrate DH. Réduction d'une molécule de  $NAD^+$  en  $NADH+H$

→ Production d'une molécule  $\alpha$ -cétoglutarate qui est une molécule à 5C et libération de  $CO_2$  et d'un  $NADH+H^+$ .



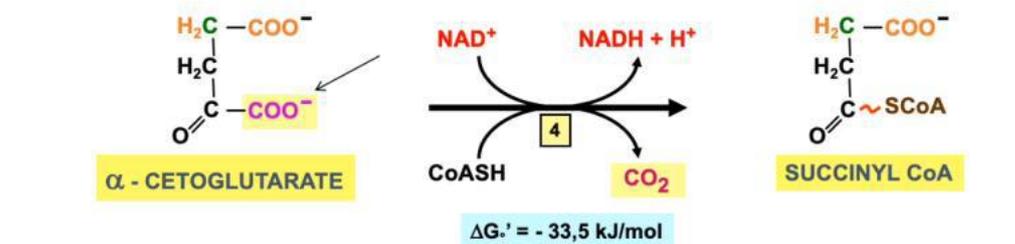
Etape 4 : 2<sup>ème</sup> décarboxylation oxydative :

2<sup>ème</sup> réaction de décarboxylation oxydative → perte du deuxième carbone (provenant de l'OAA). Passage de l'**α-cétoglutarate** en Succinyl-CoA.

**Etape irréversible** permettant la formation d'une **liaison à haut potentiel énergétique**.

Dans cette réaction on a encore libéré une molécule de **NADH+H+**.

La réaction est catalysée par l'**α-cétoglutarate deshydrogénase** qui est en fait un complexe enzymatique ressemblant au complexe de la PDH.



	<b>Apoenzyme</b>	<b>Coenzyme</b>
<b>4 α-Cétoglutarate déshydrogénase</b>	<b>E1 : α - Cetoglutarate déshydrogénase</b>	• Thiamine pyrophosphate (TPP)
	<b>E2 : Dihydrolipoyl transférase</b>	• Acide lipoïque • CoASH
	<b>E3 : Dihydrolipoyl déshydrogénase</b>	• <b>NAD<sup>+</sup> / NADH + H<sup>+</sup></b> • <b>FAD / FAD<sub>2</sub></b>

**Zoom sur l'alpha-cétoglutarate DH ++ ATTENTION PAS CONFONDRE AVEC LE COMPLEXE DE LA PDH ++ :**

C'est un complexe multienzymatique constitué de :

- 3 **apoenzymes** (decarboxylase, transférase et déshydrogénase) → E1 ; E2 et E3

- 3 **coenzymes liés** → TPP, acide lipoïque et le FAD

- 3 **coenzymes libres** → un NAD<sup>+</sup> et le CoA-SH

Elle catalyse la décarboxylation oxydative de l'alpha-cétoglutarate en succinyl-CoA.

Cette réaction qui est **fortement exergonique** (donc irréversible) permet la production du **2<sup>ème</sup> NADH** du cycle.

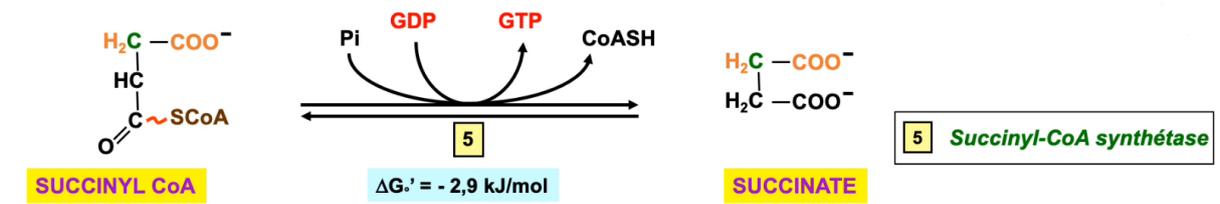
Le substrat et le produit de la réaction constitue **des carrefours métaboliques** :

- ✚ **Alpha-cétoglutarate** :
  - Voie d'entrée dans le cycle de Krebs de certains AA
  - Implication dans la navette malte/aspartate
- ✚ **Succinyl-CoA** :
  - Élément de base de la synthèse de l'hème
  - **Utilisation des corps cétoniques** au niveau des tissus Extra-hépatique → **cétolyse**

### Etape 5 : phase de génération de l'OAA :

Le succinyl-CoA sera transformé en succinate dans une réaction réversible catalysée par la **succinyl-CoA synthétase**.

Cette étape permet le transfert de la **liaison à haut potentiel énergétique** du succinyl-CoA pour produire du **GTP** à partir d'un **GDP** et du Phosphate (Pi).



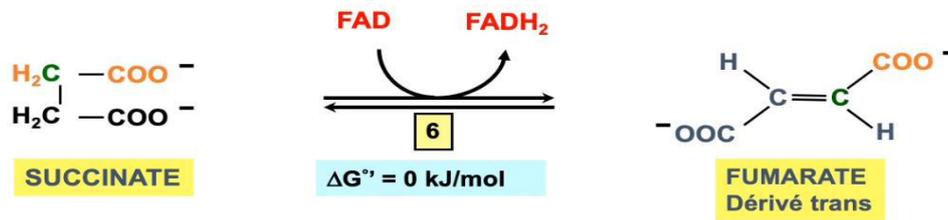
Cette étape **réversible** est la **seule** du cycle à **transférer directement** une **liaison à haut potentiel énergétique**.

Le **GTP** peut facilement transférer son groupement **γ-phosphorylé** à l'**ADP** via la **Nucléoside diphosphokinase** pour donner de l'**ATP**.



Etape 6 : phase de régénération de l'OAA :

Le succinate est oxydé en fumarate par la **succinate déshydrogénase**, enzyme qui est ancré au niveau de la **membrane interne de la mitochondrie**. Cette enzyme est en interaction directe avec le **complexe II de la CRM**.

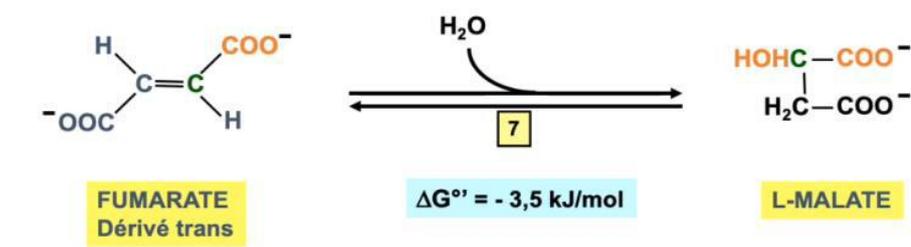


La **succinate déshydrogénase** est la seule enzyme associée à la **membrane interne de la mitochondrie** ++ :

- Elle catalyse une réaction réversible
- Seule enzyme qui utilise le **coenzyme FAD** → réoxydation au niveau de la CRM
- Ne permet l'obtention que du **dérivé TRANS**

Etape 7 : phase de régénération de l'OAA

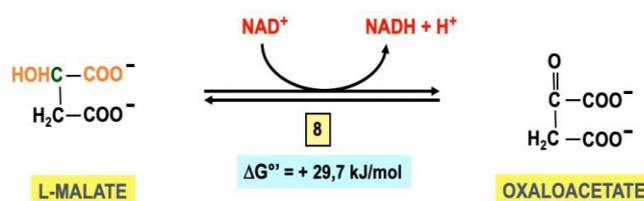
Le fumarate par **addition d'une molécule d'eau** pour donner spécifiquement une molécule de **L-Malate**. Catalysée par la **fumarase**. Réaction faiblement exergonique et réversible.

Etape 8 : phase de régénération de l'OAA

C'est la dernière étape de notre cycle de Krebs avec le passage **du L-Malate** en **Oxaloacétate**.

Etape catalysée par la **malate déshydrogénase** (dernière enzyme du cycle). C'est une réaction **FORTEMENT endergonique** qui déplace l'équilibre de la réaction en faveur du L-malate.

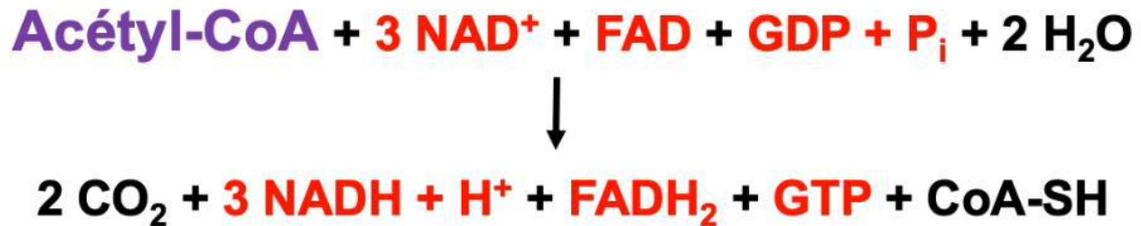
→ Permet de maintenir une **concentration d'OAA très basse**. Cette réaction permet de produire notre **3<sup>ème</sup> molécule de NADH+H**.



**8 Malate déshydrogénase**

La réaction qui fait suite (*condensation de l'OAA avec l'acétyl CoA via la citrate synthase*) est **très fortement exergonique** ce qui permet de maintenir le flux du cycle.

**Bilan :**



On retrouve de nombreux intermédiaire du cycle qui sont des carrefours métaboliques pour la synthèse de glucose, d'AG et d'AA.

D'un point de vue énergétique, la dégradation d'un acétyl-CoA permet :

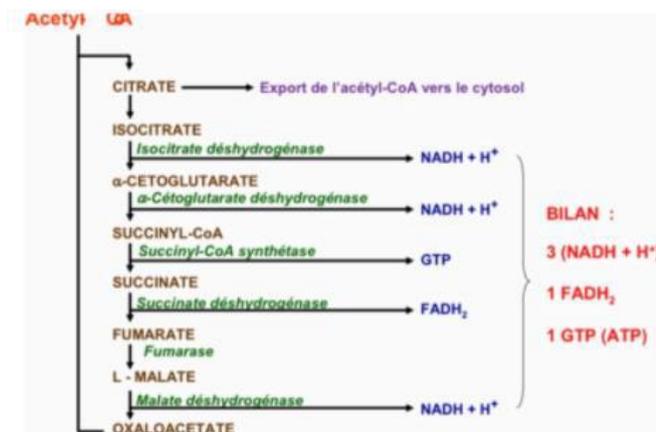
- La formation d'une seule molécule énergétique → Le GTP
- La libération de coenzyme réduit : 3 NADH+H<sup>+</sup> et 1 FADH<sub>2</sub>
- Peu producteur de molécule énergétique direct (1 seul GTP)

Il faut savoir que :

→ Chaque NADH+H<sup>+</sup> réoxydé au niveau de la CRM → forme 3 ATP

→ Chaque FADH<sub>2</sub> réoxydé au niveau de la CRM → forme 2 ATP

Si on fait le calcul, chaque tour du cycle de Krebs produit en **total 12 ATP** (dont 11 produit au niveau de la CRM) :



## IV- REGULATION DU CYCLE DE KREBS++

Le flux du cycle de Krebs dépend de l'état énergétique de la cellule. Il est soumis à une régulation au niveau de 3 enzymes qui catalysent chacune **une réaction irréversible**.

Le cycle du citrate est :

- **Accélééré** si les besoins énergétiques sont insatisfaits → activation des 3 enzymes
- **Freiné** si les besoins énergétiques sont satisfaits → inhibition des 3 enzymes

3 enzymes clés :

### Citrate Synthase :

**activateurs** → **ADP**

**inhibiteurs** → **ATP, NADH, citrate, succinyl-CoA**

### Isocitrate déshydrogénase :

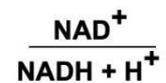
**activateurs** → **ADP, Ca<sup>++</sup> (si isoforme musculaire)**

**inhibiteurs** → **ATP**

### α-Cétoglutarate déshydrogénase :

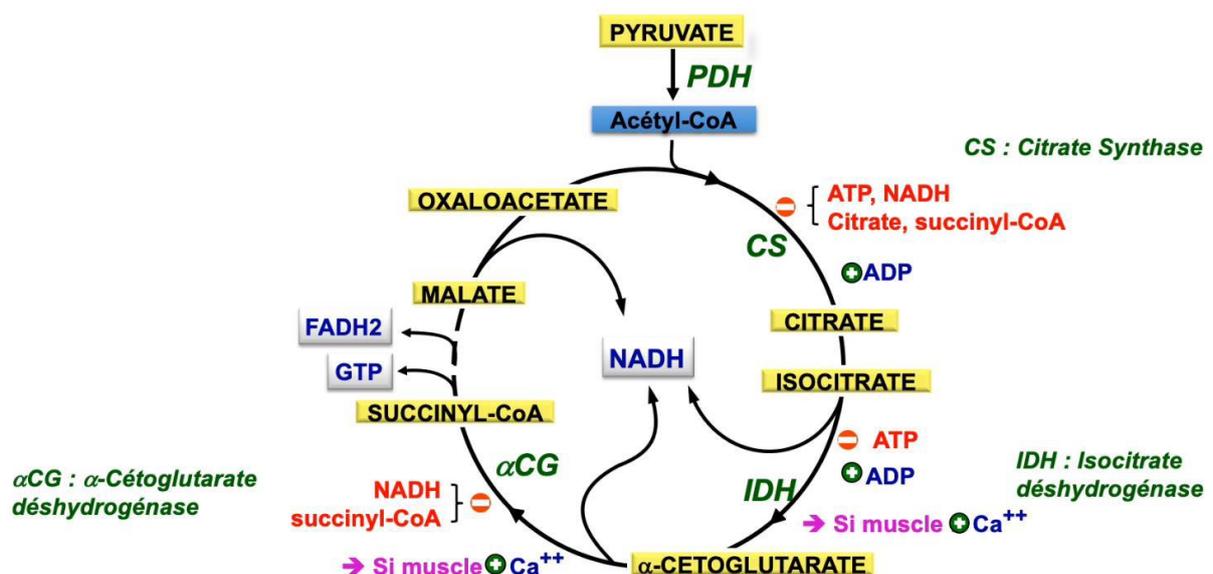
**activateurs** → **ADP, Ca<sup>++</sup> (si isoforme musculaire)**

**inhibiteurs** → **ATP, NADH, succinyl-CoA**



Ici la régulation des 3 enzymes c'est super important +++++ beaucoup d'item sur ça en général !

Le rapport Citrate/isocitrate va commander la vitesse de production d'acétyl-CoA cytosolique qui sera ensuite utilisé dans la voie de la lipogenèse.



La vitesse d'oxydation de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs dépend :

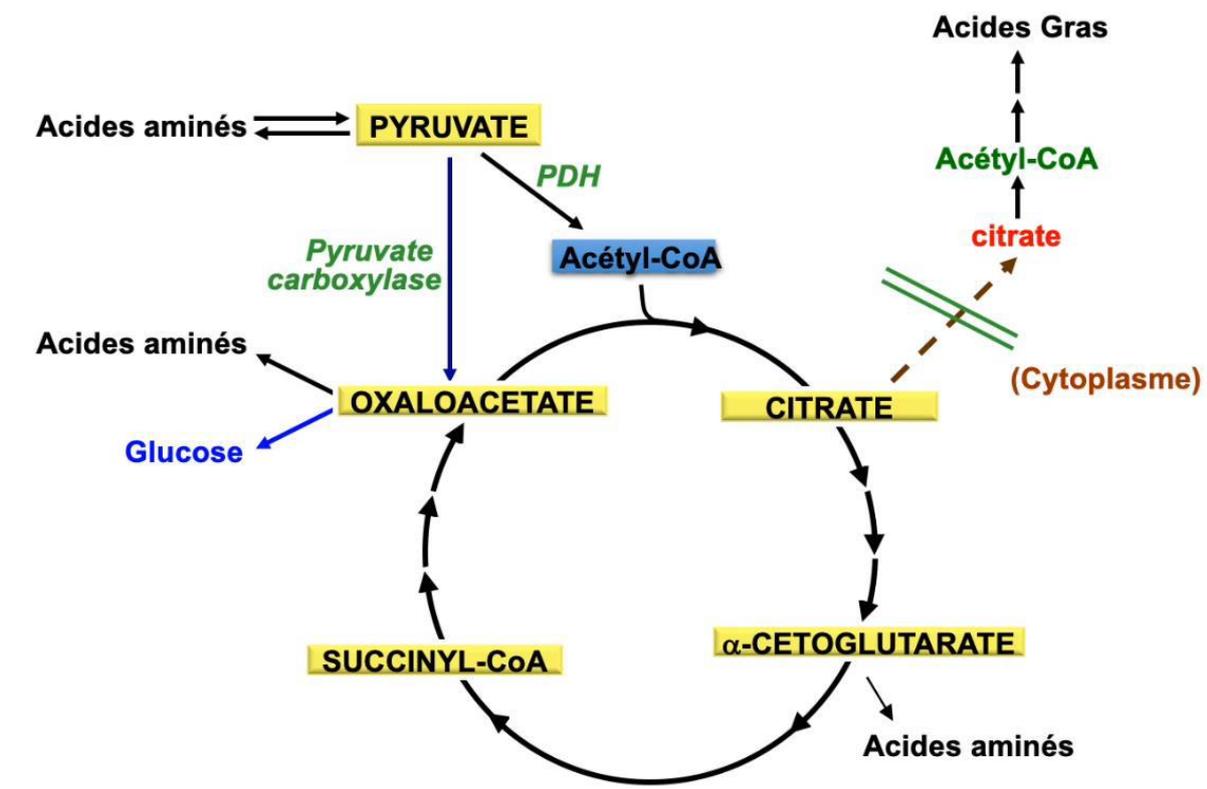
- De la **concentration en acétyl-CoA** (glycolyse et  $\beta$ -ox des AG) → *tombe souvent ça aussi +++*
- De l'accumulation des produits énergétiques : **NADH** (fonctionnement de la CRM) et **ATP** (niveau énergétique de la cellule)

La complexité du cycle de Krebs permet la **conservation efficace de l'énergie**.

Le cycle de Krebs sert **d'interface entre le catabolisme et l'anabolisme** : certains intermédiaires servent à la synthèse d'autres composés (AA, nucléotides...) ou sont des produits de dégradation (AA et acides nucléiques).

## V- LE CYCLE DU CITRATE FOURNIT DES CARREFOURS METABOLIQUES

Certaines intermédiaires sont des carrefours métaboliques et pourront être utilisé par d'autre voies métaboliques :



Par exemple :

- ✚ L'OAA peut être généré à partir du pyruvate à partir de la Pyruvate carboxylase. Cet OAA peut se diriger vers **la synthèse d'AA** ou encore vers la voie de synthèse de glucose → **NGG**
- ✚ **Le citrate** peut sortir de la mitochondrie pour former de l'acétyl-CoA cytoplasmique pour servir à la synthèse d'AG (lipogénèse)
- ✚ **L'α-cétoglutarate** peut servir à la formation d'AA.
- ✚ **Le succinyl-CoA** est impliqué au niveau de **la cétolyse**

### CONCLUSION :

Le cycle du citrate (Krebs) est la voie finale de l'oxydation du glucose et d'autres molécules énergétiques (AG ; AA).

Il est constitué de 8 réactions qui ont lieu au niveau de la mitochondrie. Toutes les enzymes sont au niveau de la matrice SAUF une (succinate déshydrogénase) qui est membranaire.

4 réactions sur 8 sont des réactions d'oxydation et une seule réaction produit une molécule énergétique → GTP (équivalent de l'ATP).

Grâce à l'oxydation des substrats (4 réactions), cela permet la production de coenzymes réduits :

✓ 3 NADH+H<sup>+</sup>

✓ 1 FADH

Ils seront ré-oxydés au niveau de la CRM. Enfin, le cycle de Krebs permet de fournir des carrefours métaboliques (OAA ; Citrate ; Alpha-cétoglutarate).

*Voilà c'est fini pour le métabolisme mitochondrial, bossez le bien ça tombe chaque année et ce sont des cours beaucoup plus abordables que certains cours du métabolisme lipidiques ou glucidiques par exemple !*

*Vous êtes des warriors !*