

Le - Cycle de Krebs -



*Bom diaaaa, vous en avez tant entendu parler, vous en avez rêver, vous l'attendiez depuis des années, il est enfin là :
el famoso cyclo de krebsoo (aka CDK)*

Allez on y va vous allez kiffer ! PS : n'hésitez pas à le faire et refaire ça va vous aider +++

INTRODUCTION

A) Les principales caractérisent

Rappel : L'**acétyl-CoA** à été produit par la décarboxylation oxydative du pyruvate, cette réaction a été catalysée par le complexe **PDH**, le produit va pouvoir s'engager dans le Cycle de Krebs (CDK)

- > CDK = voie **mitochondriale**
- > entraine l'oxydation de l'acétyl-CoA en CO₂
- > génère des CoE réduites : **3 NADH+H⁺ et 1 FADH₂**, ces molécules réduites pourront être réoxydées au niveau de la CRM
- > L'énergie libérée au sein de la CRM va permettre la **synthèse d'ATP**
- > **Voie aérobie = elle a lieu SEULEMENT en présence d'oxygène**

Le cycle de Krebs représente la voie finale d'oxydation du glucose, mais aussi d'autres molécules énergétiques (AG, A. Nucléique). Il utilise l'**acétyl-CoA** comme substrat, qui est un **point de convergence du catabolisme du glucose, des AG et des protéines. ++**

- > voie de **catabolisme actif** du groupement acétyl, sous forme activé d'un **acétyl-CoA**
- > processus oxydatif : le substrat est oxydé, et les coenzymes sont réduites (NAD⁺, FAD)

Le cycle de Krebs a lieu **dans toutes les cellules possédant des mitochondries (SAUF les érythrocytes** qui n'ont pas de mito),

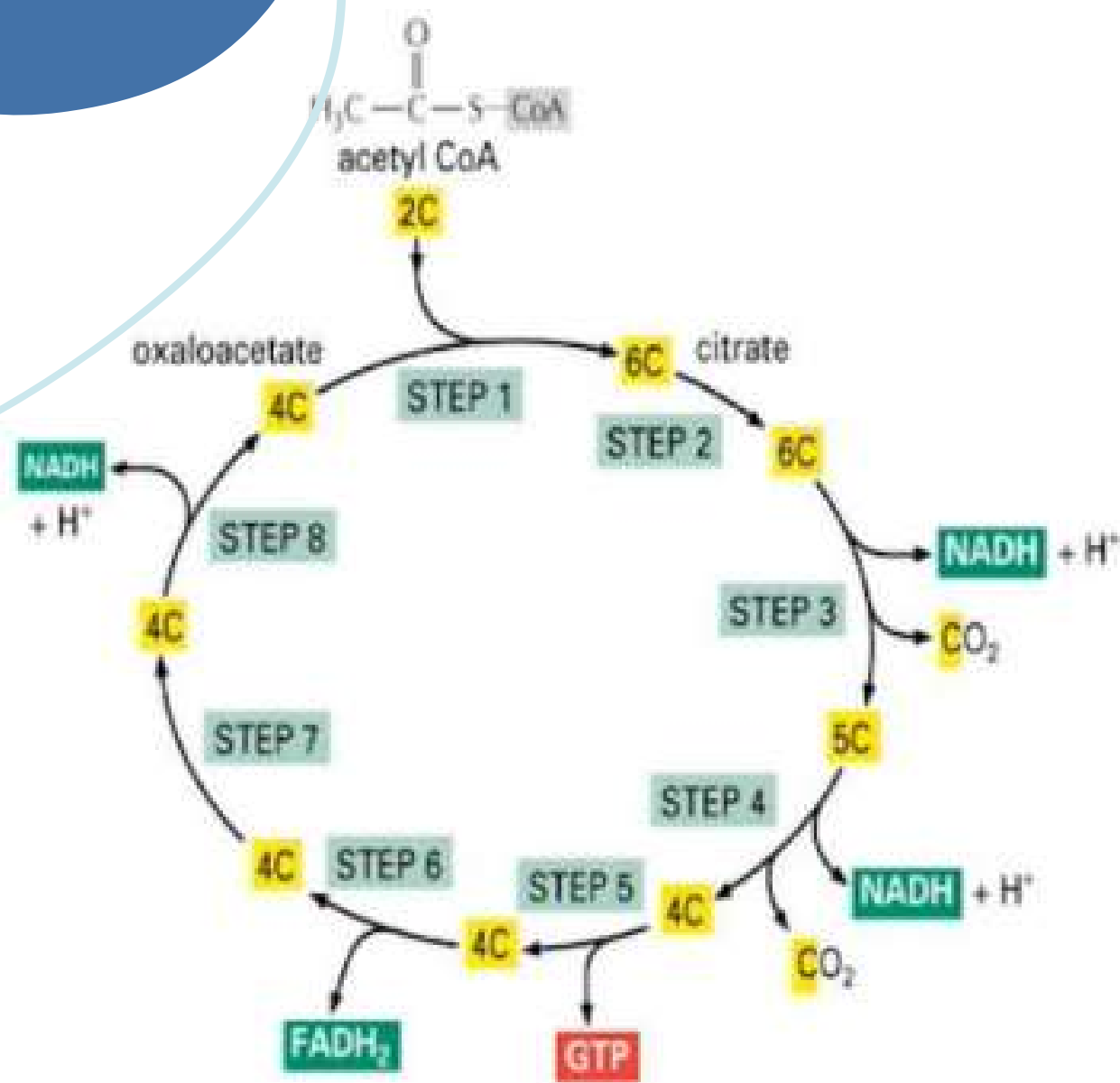
Il se produit majoritairement dans la mitochondrie, plus particulièrement dans la matrice sauf au niveau d'une **enzyme qui est ancrée à la MIM** (*la succinate DH, on va y revenir mais c'est +++*).

=> **8 réactions**

=> élimination de **2C sous forme de CO₂**

- 4 réactions d'oxydation
- 1 réaction permet la production de GTP

Plus de **95% de l'énergie** d'un être humain est générée par le cycle du citrate, en association à la phosphorylation oxydative
=> **importance vitale de ce système**



Le point d'entrée du CK = 1 molécule d'**acétyl-CoA (2C)**

=> Cette molécule va se condenser avec une molécule d'**oxaloacétate** (OAA=4C) pour générer du **citrate** (6C)
Puis à travers une série de réactions il y a **oxydation de l'acétyl-CoA** avec la **perte de 2 CO₂**

Ce cycle est peu générateur d'énergie en lui-même.
Il génère seulement **1 GTP** (équivalent ATP), en revanche, il va générer plusieurs **CoE réduites** : **3 NADH + 3H⁺** et **1 FADH₂**, en fait c'est leur **réoxydation au niveau de la CRM** qui va permettre la production d'**ATP** au niveau de l'ATP synthase

B) Le fonctionnement

1. La condenstation

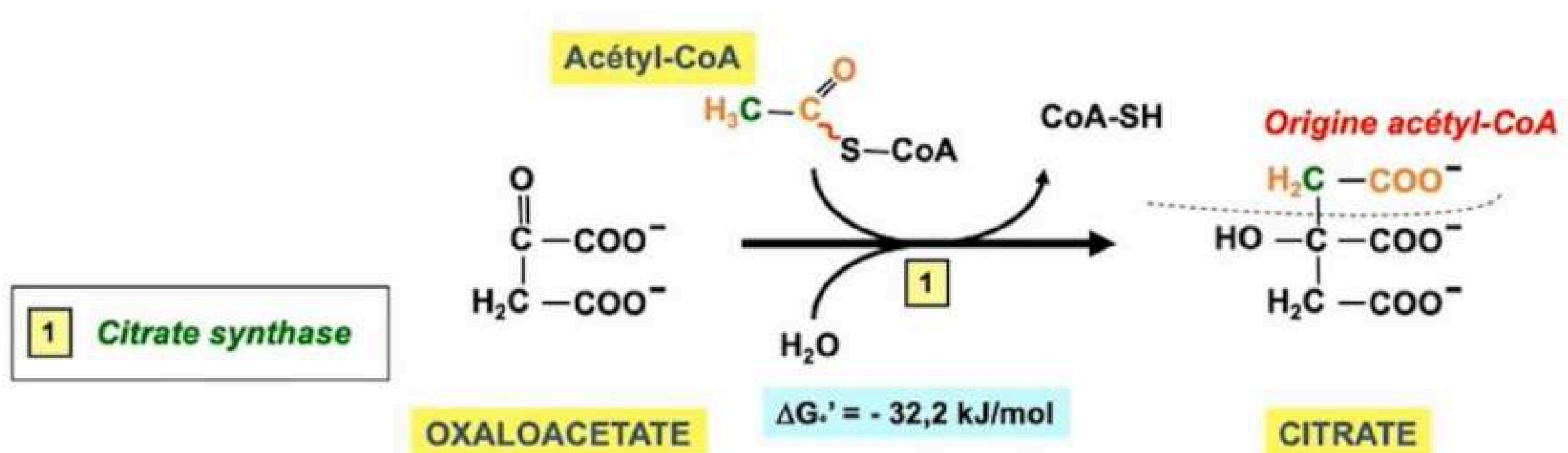
La **citrate synthase** condense l'**A-CoA** avec un **OAA** => forme un **citrate**

-> réaction **IRREVERSIBLE + TRES EXERGONIQUE**

-> incorporation d'une molécule d'**H₂O**

-> relarguage la **CoE A (CoA-SH)**

C'est une réaction qui se produit facilement, même avec une faible concentration l'OAA



A cette étape :

Si la **charge énergétique augmente**, le flux du **CK diminue** et le **citrate** produit va sortir de la mitochondrie vers le cytoplasme (via un système de navettes), où il sera transformé, par **la citrate lyase**, en **OAA** avec libération d'**acétyl-CoA**, qui pourra s'engager dans les voies métaboliques de **synthèse de cholestérol et d'AG**

Si on a trop d'énergie, on va pas en former encore plus, A-CoA va donc s'engager dans des voies qui vont permettre le stockage de molécules énergétiques, et comme ça on pourra consommer cette NRJ plus tard, en période de jeûne.

2. L'isomérisation

L'**aconitase** isomérise le **citrate** en **D-isocitrate**

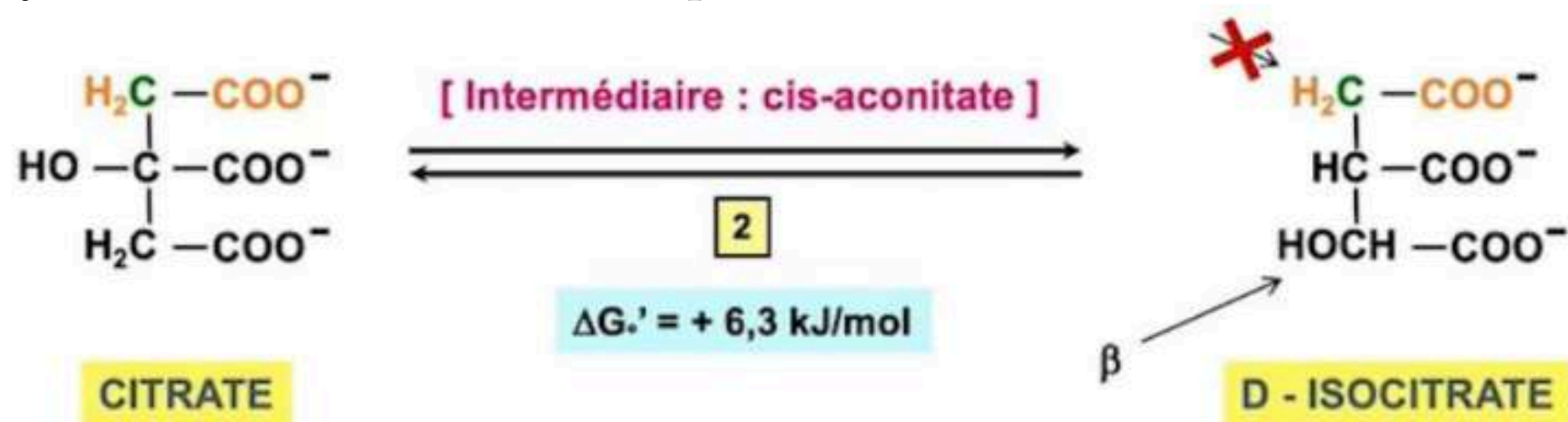
-> réaction **réversible** et **ENDERGONIQUE**

-> intervention de **2 CoE** : un **glutathion** et un **centre fer-soufre**

-> 2 étapes :

1) déshydratation -> **cis-aconitase** (intermédiaire instable)

2) hydratation -> **isocitrate** (produit final)



2 Aconitase

Cofacteurs : un centre Fer-Soufre et le glutathion

=> Déplacement stéréospécifique du groupement **OH vers le carbone β** , provenant de l'OAA

Mnémono (il est vraiment pépète celui-là, je vous le partage c'est celui de mon vieux <3)

Toutes les enzymes du CK porte un nom logique (souvent le nom du substrat + -ase), SAUF l'aconitase => elle passe "incognito" (ça ressemble à aconitase non ?)

3. 1ère décarboxylation oxydative

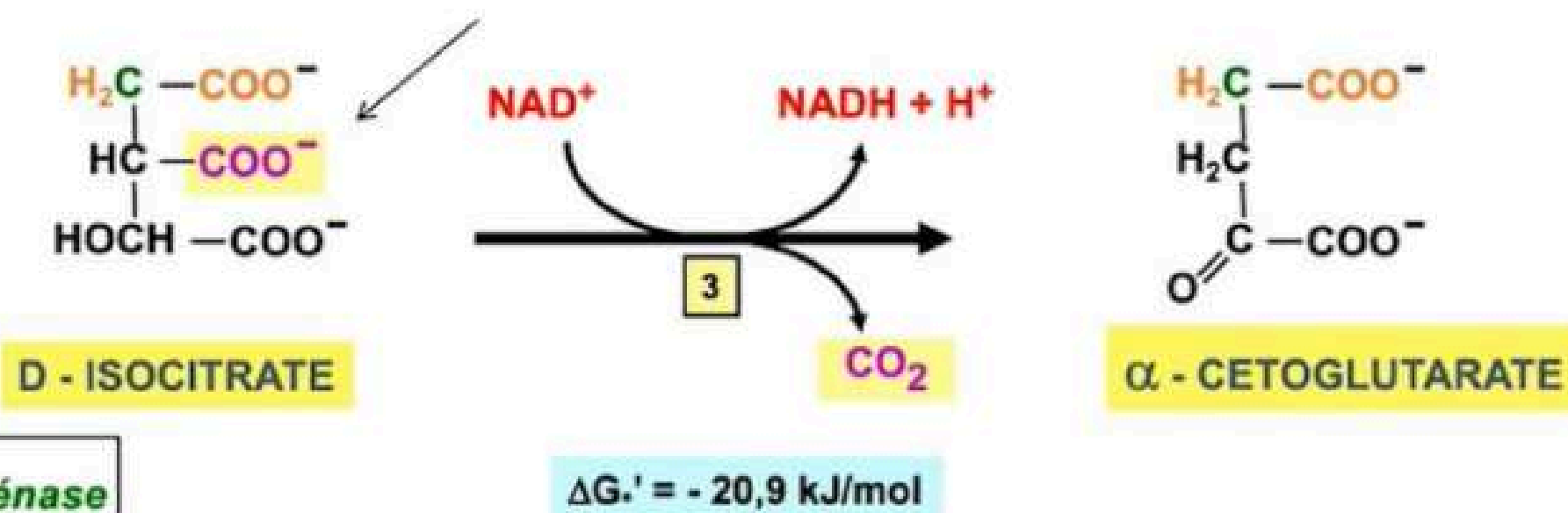
L'**isocitrate DH** décarboxyle le **D-isocitrate** en **α -cétoglutarate**

-> réaction **IREVERSIBLE ET EXERGONIQUE**

-> relargage d'un **CO₂**

-> Réduction du **NAD⁺ en NADH+H⁺**

-> étape limitante, sujette à la régulation *On va y revenir ...*



3 Isocitrate déshydrogénase

4. 2ème décarboxylation oxydative

Le complexe **α -cétoglutarate DH** décarboxyle l' **α -cétoglutarate** en **succinyl-CoA**

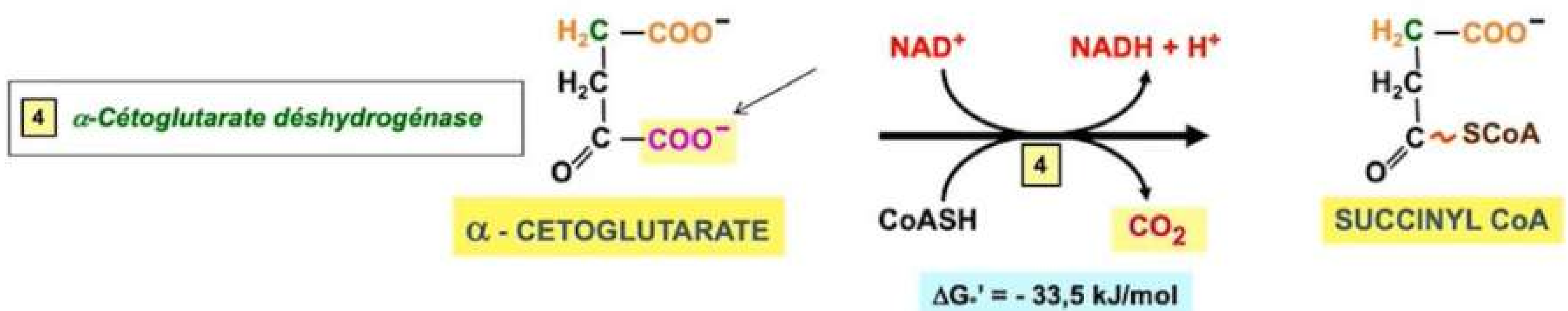
-> réaction **IRREVERSIBLE** et **EXERGONIQUE**

-> relargage d'un **CO₂**

-> incorporation d'une **CoE A**

(formation d'une liaison thioester à haut potentiel énergétique)

-> réduction d'un **NAD en NADH + H⁺**



APPARTUT' : Le complexe α -cétoglutarate déshydrogénase

Ce complexe **ressemble à celui de la PDH** : il possède les mêmes CoE et les même apoenzymes

-> **SAUF E1 qui est spécifique de l' α -cétoglutarate**

-> **E2 est structurellement** légèrement différente

-> A l'inverse de la PDH, il ne subit **PAS de régulation covalente**

Complexe multienzymatique :

- **3 apoenzymes** (décarboxylase, transférase, DH)
- **3 CoE liées** : TPP, acide lipoïque et FAD
- **2 CoE libres** : NAD⁺ et CoA-SH

Apoenzyme	Coenzyme
E1 : α - Cétoglutarate déshydrogénase	• Thiamine pyrophosphate (TPP)
E2 : Dihydrolipoyl transférase	• Acide lipoïque • CoASH
E3 : Dihydrolipoyl déshydrogénase	• NAD ⁺ / NADH + H ⁺ • FAD / FADH ₂

Les substrats et produits de cette réaction représente des **carrefours métaboliques** :

→ **α -cétoglutarate**

- Voie d'entrée dans le **cycle de Krebs** de certains Aa
- Navette malate / aspartate

→ **Succinyl-CoA**

- Élément de base pour la **synthèse de l'hème**
- Utilisation des **corps cétoniques** (non hépatique+++)

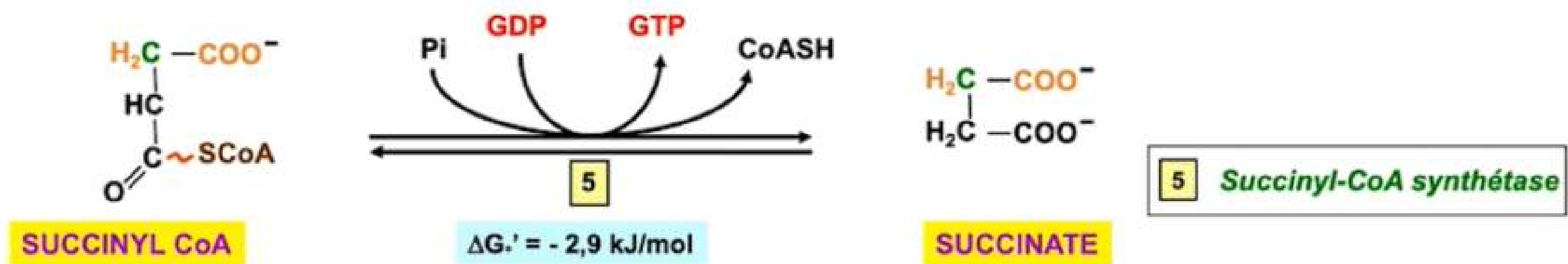
5. Régénération de l'OAA

La **succinyl-CoA synthétase** transforme le **succinyl-CoA** en succinate

-> réaction **réversible** et **EXERGONIQUE**

-> relargage une CoE A

-> phosphorylation d'un **GDP** en **GTP** (incorporation d'un Pi)



=> **SEUL** réaction du cycle qui permet de **produire directement de l'énergie + de transférer une liaison à haut potentiel énergétique.**



La **nucléoside diphosphokinase** transfère le groupement γ -phosphorylé du **GTP** sur l'ADP pour former l'**ATP** en relarguant du **GDP**

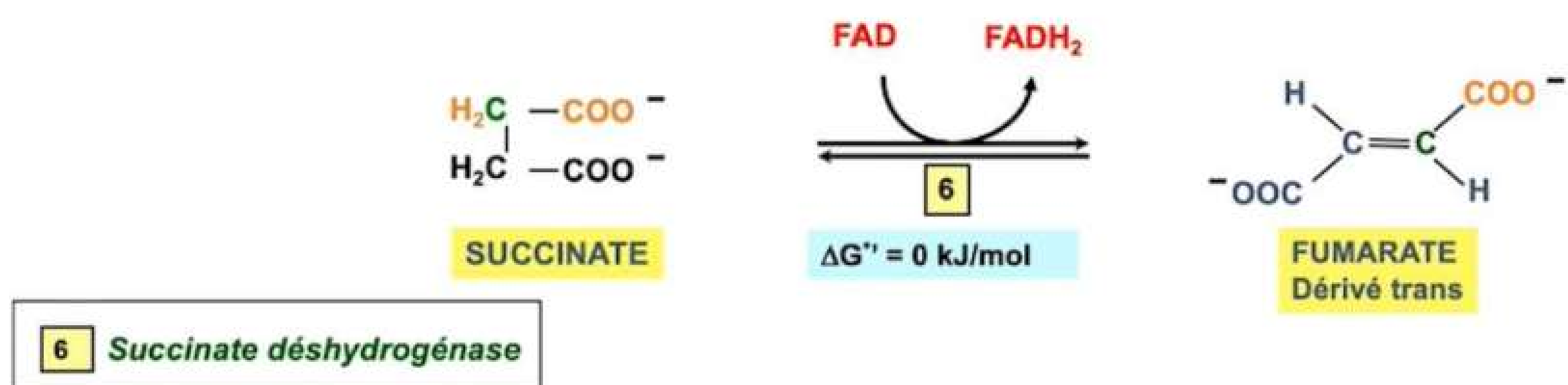
6. Régénération de l'OAA (oxydation)

La **succinate déshydrogénase** est **ancrée à la MIM+++** au niveau du complexe II de la CRM

Cette enzyme oxyde le **succinate** en **fumarate**

-> réaction **réversible**

-> réduction un **FAD** en **FADH₂**



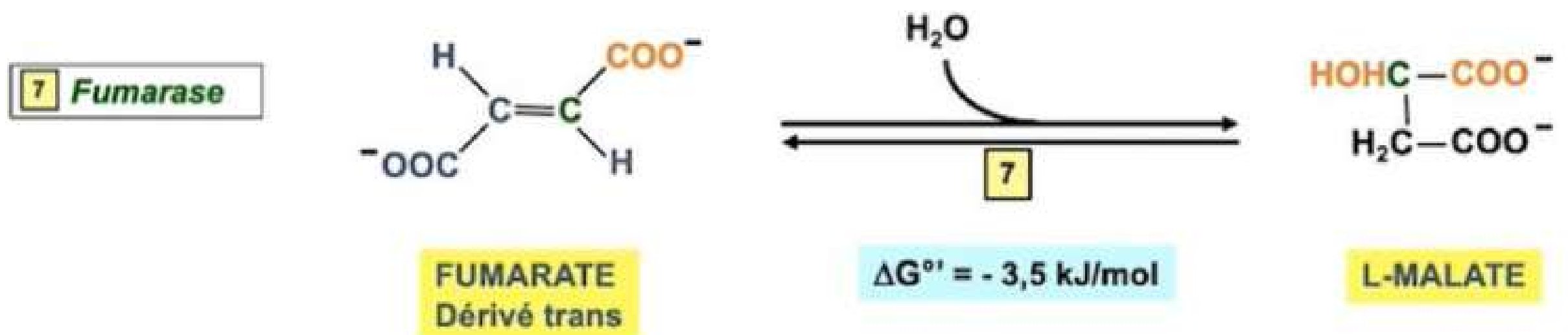
TUT'RAPPEL

hydrolyse = on casse une molécule + incorporation d'une molécule d'H₂O

7. Régénération de l'OAA

La **fumarase** hydrolyse le **fumarate** en **L-malate**

-> réaction **REVERSIBLE** + faiblement **EXERGONIQUE**

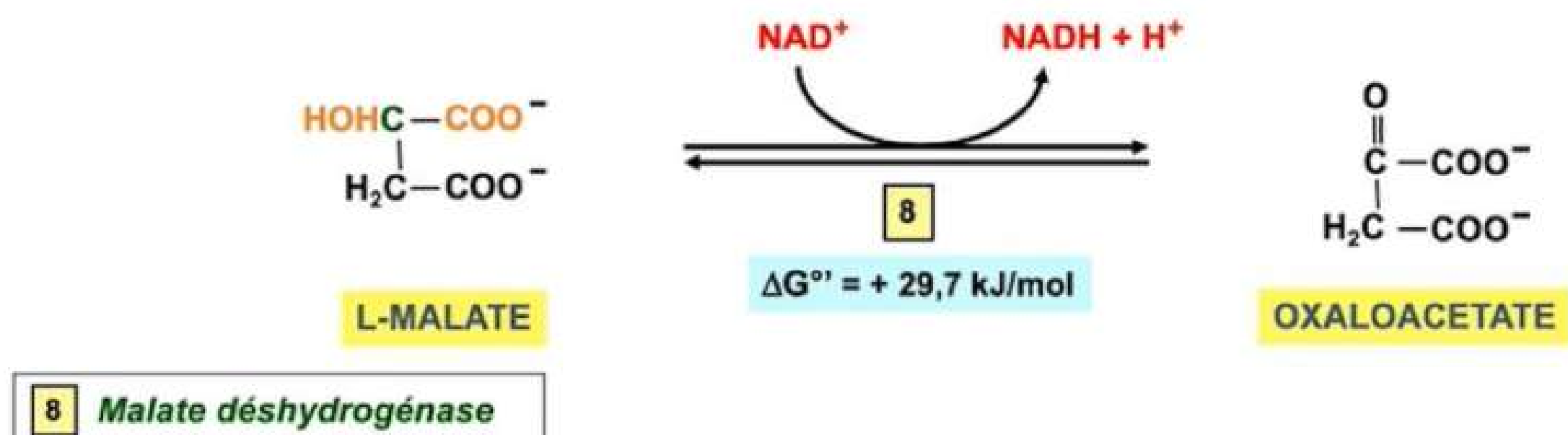


8. Régénération de l'OAA

La **malate DH** oxyde le **L-malate** en **OAA**

-> réaction **réversible** et fortement **ENDERGONIQUE**

-> réduction un **NAD** en **NADH + H⁺**



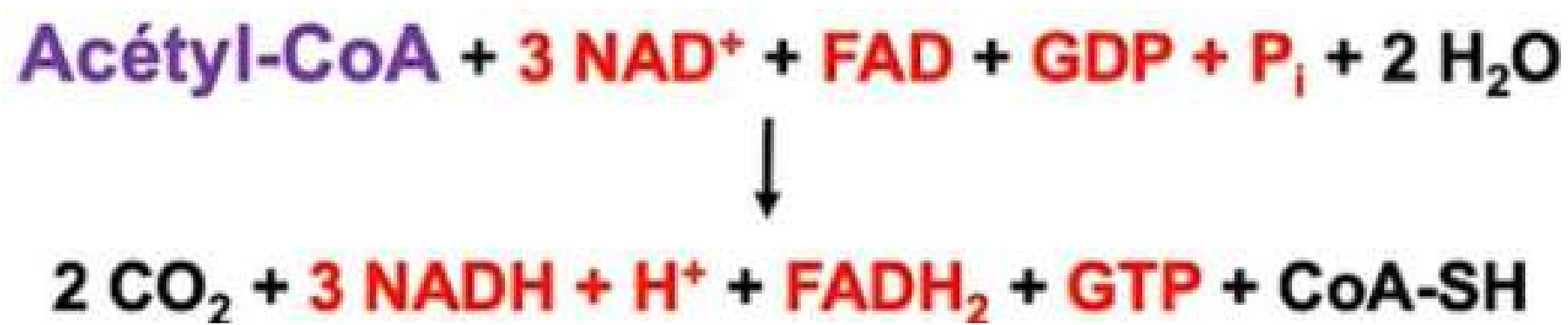
L'équilibre de cette réaction est en faveur du **malate**.

=> maintien des basses concentrations cellulaires d'OAA

Sachant que la réaction suivante (*c'est la 1ère, c'est un cycle on revient au début, la boucle est bouclée*) est fortement **exergonique**, ce qui permet de maintenir le flux du cycle.

EXPLICATUT' = En fait là on va avoir + de malate qui reste en malate que de malate qui est transformée en OAA, c'est logique car si cette réaction tendait vers la formation de l'OAA, celui-ci se condense avec un A-CoA et forme du citrate, mais si on produit trop de citrate, il va être orienté vers la lipogenèse, et dans ce cas, en plus de produire de l'NRJ, on va former des graisse et les stockées dans le TA.

BILAN DU CDK



Le CDK est **peu producteur d'énergie** de façon **directe** :

→ Production d'**1 seule molécule de GTP** (équivalent ATP)

MAIS la dégradation d'**1 acétyl-CoA** => la formation de **3 NADH+3H+** et d'**1 FADH₂**

- Chaque **NADH+H+** réoxydé au niveau de la CRM génère 3 ATP
- Chaque **FADH₂** réoxydé au niveau de la CRM génère **2 ATP**

Carrefours métaboliques

Nombreux intermédiaires du cycle de Krebs constituent des carrefours métaboliques pour la synthèse de glucose, d'AG et d'acides aminés :

- **L'OAA** (provient de la carboxylation du pyruvate par la pyruvate carboxylase) peut se diriger :

→ vers la voie de synthèse des **Aa** ou ve

- **Le citrate**, peut s'orienter :

→ vers la **lipogénèse**

- **L'α-cétoglutarate**, peut rejoindre :

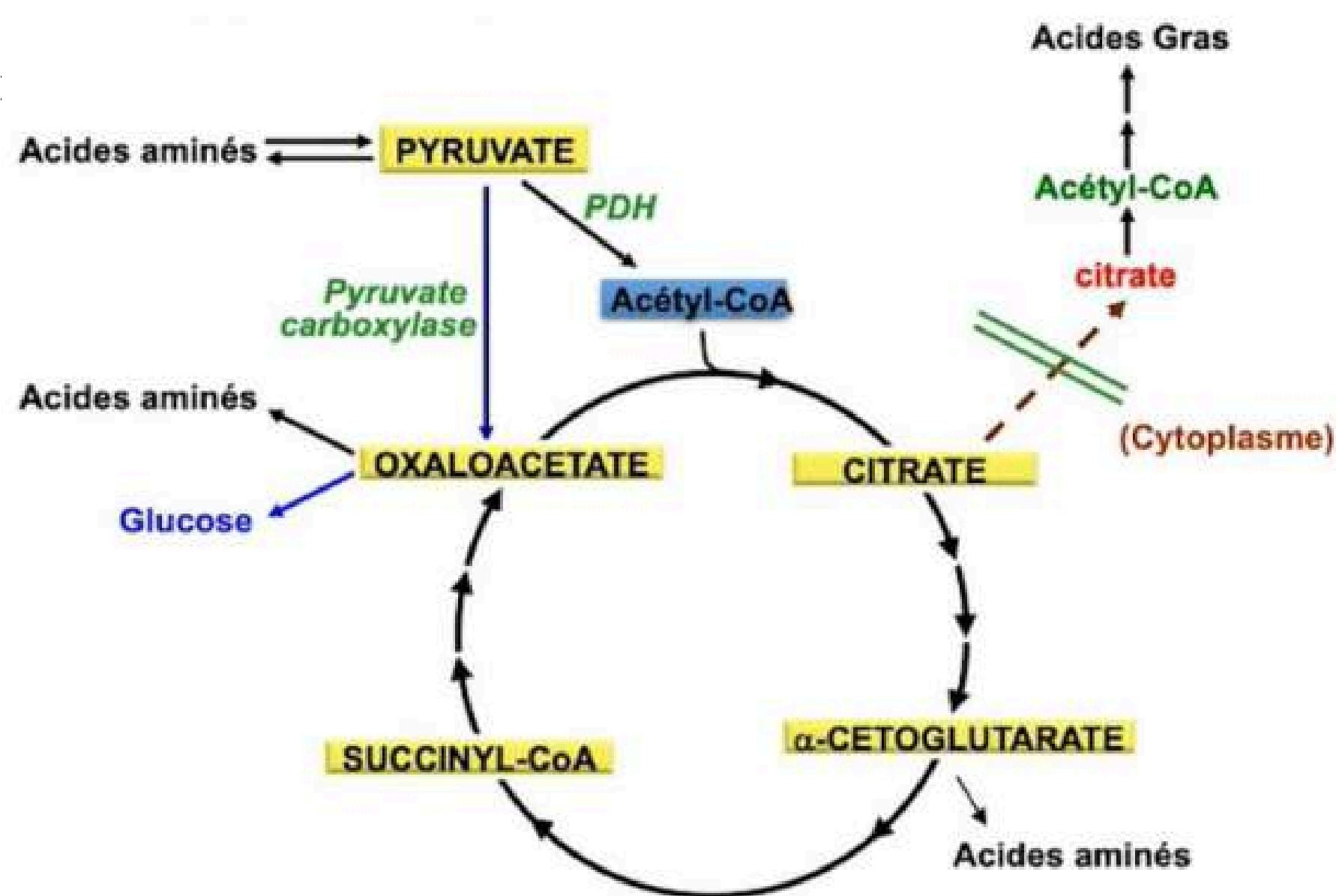
→ la **navette Malate / Aspartate**

→ ou la synthèse d'**Aa**

- **Le succinyl-CoA**, peut s'impliquer :

→ **cétolyse**

→ ou la synthèse de **l'hème**

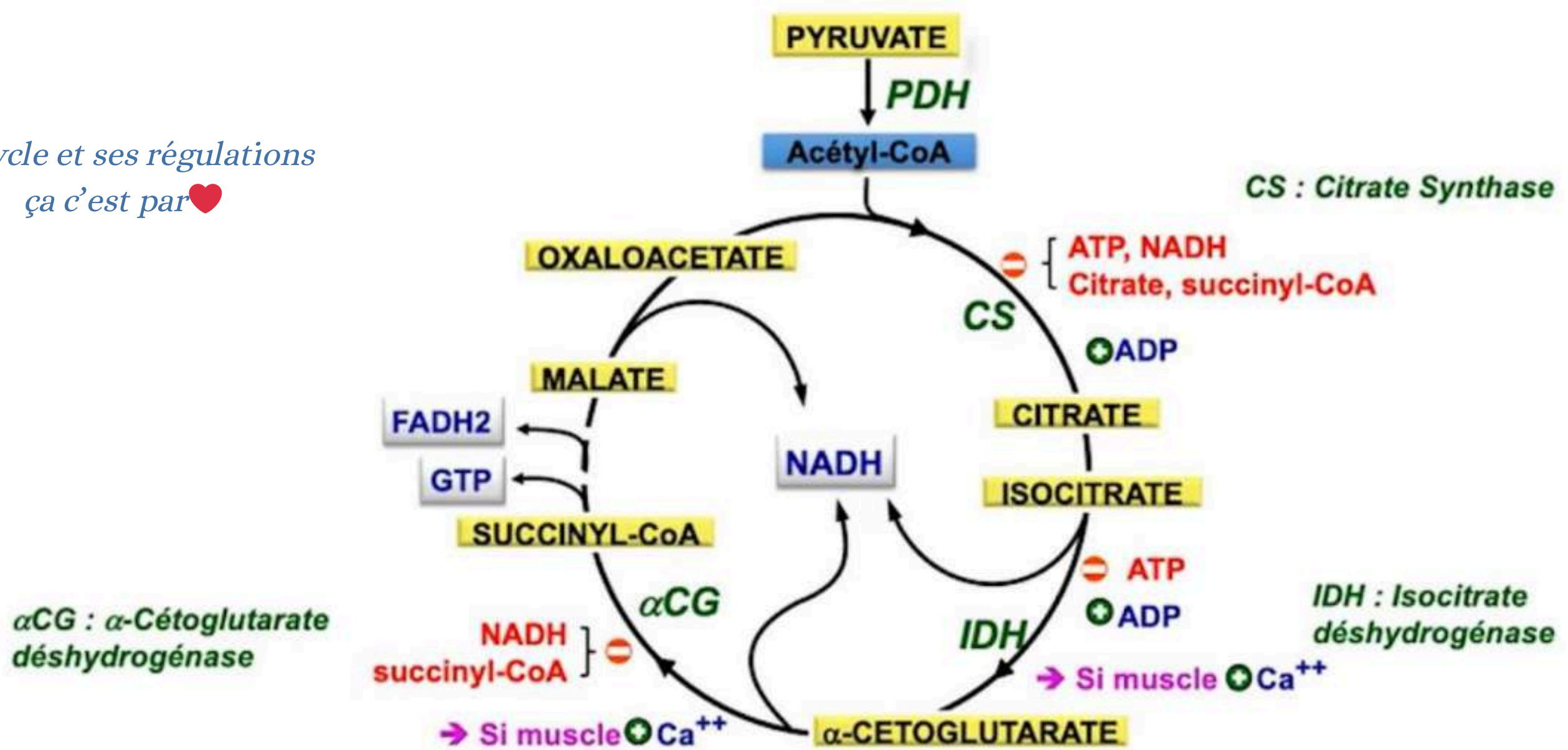


EXPLICATUT[®] de mon vieux :

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 MSUCLE, ça veut dire qu'on a fait un effort physique, donc on a dépensé de l'énergie, donc on veut en reproduire

In fine, le **rapport [citrate]/[isocitrate]** commande la **vitesse de production d'acétyl-CoA cytosolique**, parce que c'est à ce moment là que si le **cycle Krebs ralentit**, le citrate peut quitter la mitochondrie et rejoindre le cytoplasme.

*Le cycle et ses régulations
ça c'est par ❤️*



La vitesse d'oxydation de l'acétyl-CoA dans CDK dépend :

- de la **concentration en acétyl-CoA** (glycolyse et β -oxydation)
- de l'accumulation des produits énergétiques = **NADH** et donc **ATP**
- La **complexité** du CDK permet la **conservation efficace de l'énergie**
- Le CDK sert d'**interface entre catabolisme et anabolisme** = certains intermédiaires servent à la synthèse d'autres composés (acides aminés, nucléotides...) ou sont des produits de dégradation (Aa, acides nucléiques)

CONCLUSION

Le cycle du citrate = **voie finale de l'oxydation du glucose** et d'autres molécules énergétiques (AG, Aa ...)

- **8 réactions** au niveau de la **mitochondrie** : au niveau de la matrice, **SAUF la succinate déshydrogénase** qui est membranaire car elle fait partie de la CRM
- **4 réactions** sur 8 sont des réactions d'oxydation
- 1 réaction produit une molécule hautement énergétique de **GTP** (équivalent ATP)
- Grâce à l'oxydation des substrats, il permet la production de **CoE réduites (3NADH+3H+et 1 FADH₂)** qui seront réoxydés au niveau de la CRM
-

Le cycle de Krebs fournit des carrefours métaboliques pour d'autres voies de synthèse

Instant mêmes !



Good job les gars, ! Vous avez bien bossé je suis fière de vous.

Pour vous changer les idée et finir sur une note positive, je vous partage les super mêmes faits par les garçons (ça boss pour moi vous avez vu 😊) et très franchement ils sont doués, alors on va leur faire une petite dédie bien méritée :

- Dédi à Enzo, Lucas et leur talent (qui je l'espère sera compris), ils vont vous régaler au S2 j'en suis sûr !
- Dédi à cette TTR qui a été juste incroyable
- Dédi à ma petite Lou, je compte sur toi pour enflammer le dance floor !
- Dédi à Aless et à nôtre boisson pref (et en 50 svp !)
- Dédi à Mastisse, parce que selon lui : " 7 fiches et pas une seule dédie c'est un scandal !!"
- Dédi à toi qui a lu les mêmes avant de commencer la fiche ==> JE T'AI VU !
- Et enfin une grosse dédie à ces mêmes et à tous nos fou rires

-Et une toute dernière dédie particulièrement importante, au Krebsy de ma petite Nini, j'espère qu'il te portera chance mv !

C'est lui KREBSY la staaar

