



Cycle de Krebs

I. Introduction et rappels

A. Métabolisme

➤ Le métabolisme se décline en

- **Catabolisme** : **dégradation** de macromolécules en molécules simples (CO_2 , H_2O , ...), en passant par des intermédiaires réactionnels qui permettent de générer une **énergie** indispensable à l'anabolisme.
- **Anabolisme** : **synthèse** de **molécules complexes** à partir de molécules simples en se servant de l'**énergie** générée au cours du catabolisme. Ces molécules complexes sont indispensables à la vie cellulaire.

➔ **Équilibre** et **dépendance** entre catabolisme et anabolisme

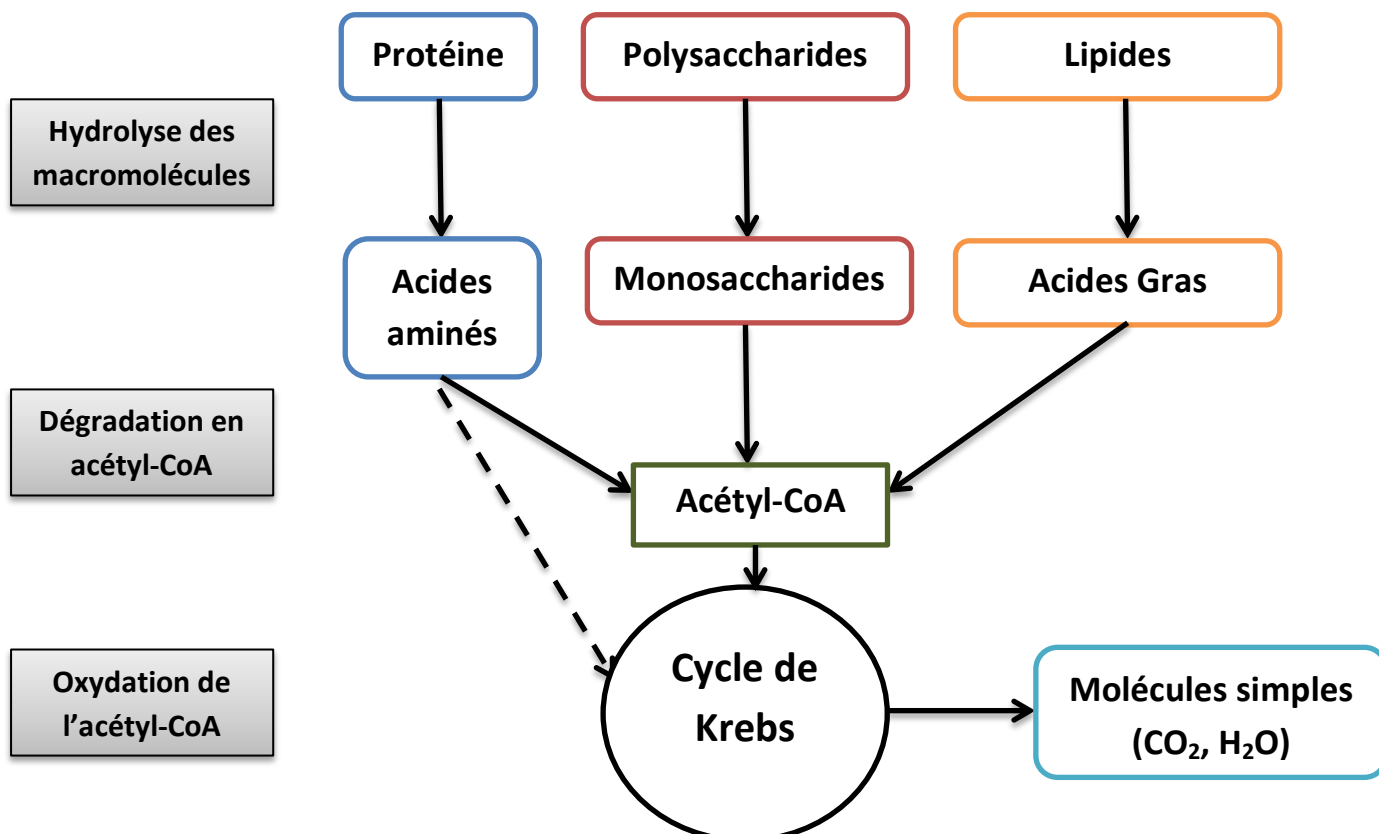
B. Cycle de Krebs (ou cycle du citrate)

➤ Les voies cataboliques convergent vers la formation d'**acétyl-CoA** qui sera dégradé au cours du cycle de Krebs en molécules **simples** (CO_2 et H_2O). L'acétyl-CoA est l'**unique substrat** du cycle de Krebs

➤ L'acétyl-CoA provient :

- De la **décarboxylation oxydative du pyruvate** pour le métabolisme **glucidique**
- De la **dégradation des corps cétonique**
- De **certains acides aminés** pour le métabolisme **protéique**
- De l'**oxydation des acides gras** pour le métabolisme **lipidique**

➤ Le cycle de Krebs a lieu au sein de la **matrice mitochondriale** et comme toutes les réactions se déroulant dans la mitochondrie il aura besoin d' O_2 , c'est donc un métabolisme **aérobie uniquement**.

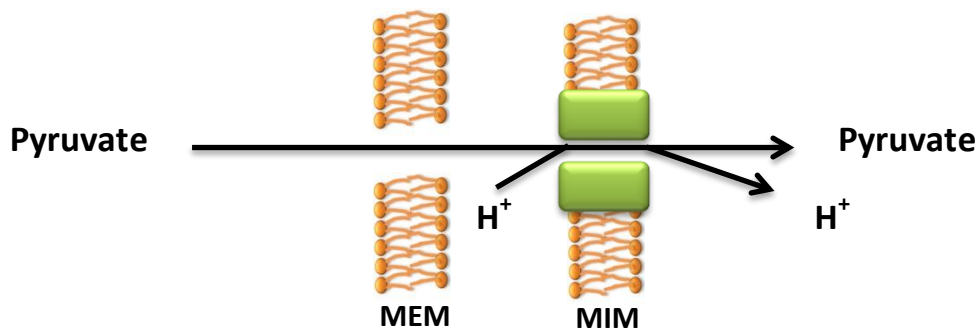


II. Complexe pyruvate déshydrogénase (PDH)

C'est ce complexe qui permet la **décarboxylation oxydative du pyruvate en acétyl-CoA**.

A. Pyruvate translocase

- Au cours de la glycolyse on passe d'une molécule à **6 atomes de carbones** (le glucose) à **2 molécules à 3 atomes de carbone** : le pyruvate. Mais la glycolyse a lieu dans le **cytosol** donc il faut faire entrer le pyruvate dans la mitochondrie → Rôle de la pyruvate translocase
- Il s'agit d'un **symport** (=transport unidirectionnel) qui fait entrer une molécule de pyruvate **accompagnée d'un proton H^+** . Ce symport est situé sur la **membrane interne mitochondriale (MIM)**, qui est beaucoup **plus imperméable que la membrane externe mitochondriale (MEM)** qui elle est très poreuse

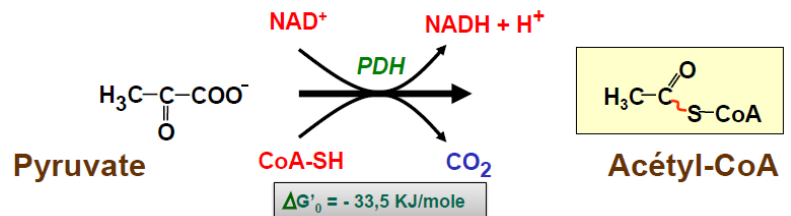


B. Décarboxylation oxydative

- C'est une réaction **très exergonique** donc **irréversible** qui permet de générer de l'acétyl-CoA à partir du pyruvate, grâce à un **complexe multi-enzymatique** situé au sein de la matrice mitochondriale.

- Réaction globale :

- **Décarboxylation** = le pyruvate perd un CO_2
- **Oxydative** = le pyruvate perd un équivalent H_2 , produisant du $NADH + H^+$



- L'acétyl-CoA généré pourra :

- Rejoindre le **cycle de Krebs** pour y être totalement dégradé → **Faible potentiel énergétique**
- Se diriger vers la **lipogénèse** pour « faire du gras » → **Fort potentiel énergétique**

III. Réactions du cycle de Krebs

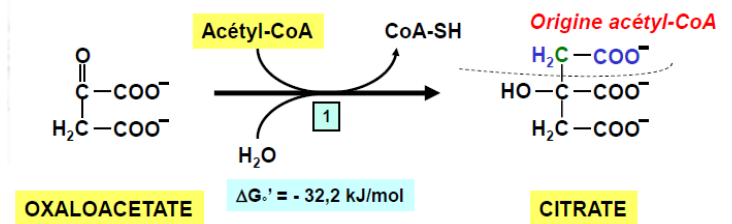
- Le cycle est constitué de **8 réactions** et permet de **dégrader la molécule d'acétyl-CoA en 2 molécules de CO_2** :

- Les **4 premières étapes** permettent cette **dégradation en gaz carbonique** grâce à des **oxydations** et des **décarboxylations**
- Les **4 dernières étapes** « bouclent le cycle » et permettent de se retrouver en **position initiale** pour accueillir **une nouvelle molécule d'acétyl-CoA**

A. Première phase

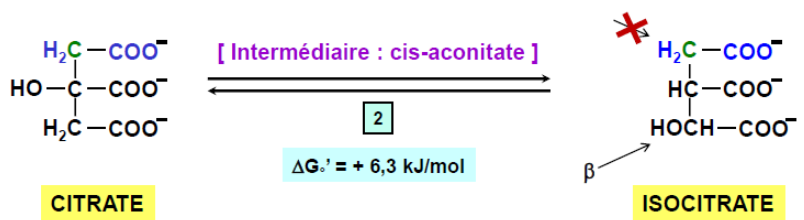
1. Intégration de l'acétyl-CoA dans le cycle

- **Enzyme** : citrate synthase
- Réaction très **exergonique** → **Irréversible**
- **Régénération de CoA-SH** qui retourne à la PDH



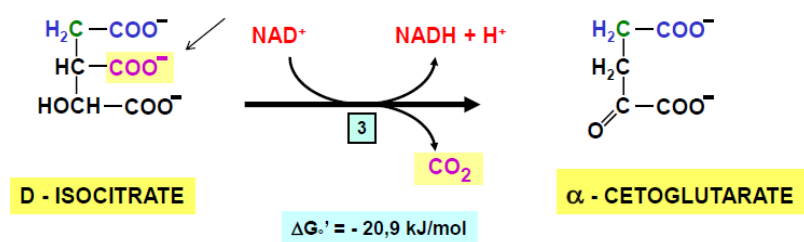
2. Isomérisation du citrate en isocitrate

- **Enzyme** : aconitase
- Réaction très faiblement **endergonique** → **Réversible**
- On **prépare** ici la **première décarboxylation** en déplaçant un groupement -OH sur le **carbone β** de l'OAA original



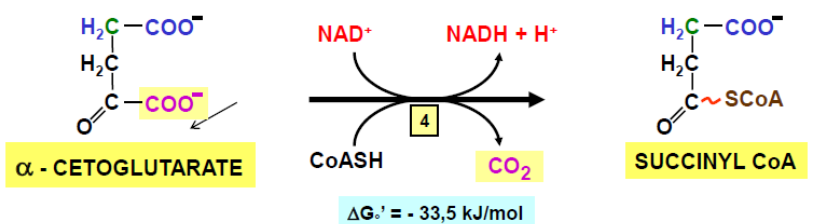
3. Première décarboxylation oxydative

- **Enzyme** : isocitrate déshydrogénase
- Réaction **très exergonique** → **Irréversible**
- Le CO₂ généré est en fait le **C₁** de l'OAA



4. Deuxième décarboxylation oxydative

- **Enzyme** : α-cétoglutarate déshydrogénase. C'est un **complexe multi-enzymatique** très proche de celui de la PDH
- Réaction **très exergonique** → **Irréversible**
- La décarboxylation oxydative retire le **C₄** de l'OAA, elle permet de former une **liaison thio-ester** (comme celle de l'acétyl-CoA) à **haut potentiel énergétique** (HPE)



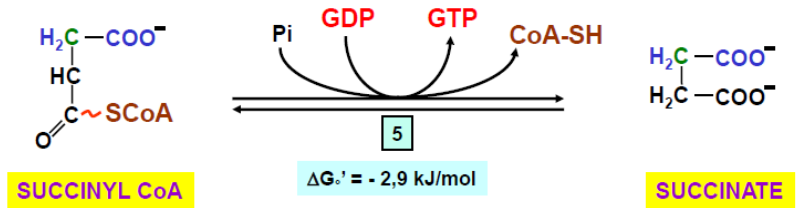
- **Remarque** : c'est à cette étape que **certains acides aminés** peuvent rejoindre le cycle de Krebs

⇒ À ce stade : les **2 décarboxylations oxydatives** ont été effectuées, générant **2 molécules de CO₂** et **2 molécules de NADH + H⁺**

B. Deuxième phase :

5. Obtention de succinate

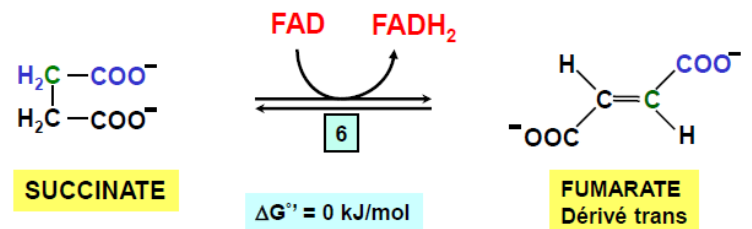
- **Enzyme :** succinyl-CoA synthétase
- Réaction **peu exergonique** → Réversible
- On utilise la liaison thioester (HPE) pour **générer un GTP**. Cette énergie contenue dans le GTP ne peut pas être directement utilisée par la cellule : il faut d'abord qu'une **nucléoside diphosphokinase** transfère le phosphate sur un ADP pour former un ATP.



⇒ C'est la **seule réaction du cycle qui génère directement de l'énergie**.

6. Oxydation du succinate

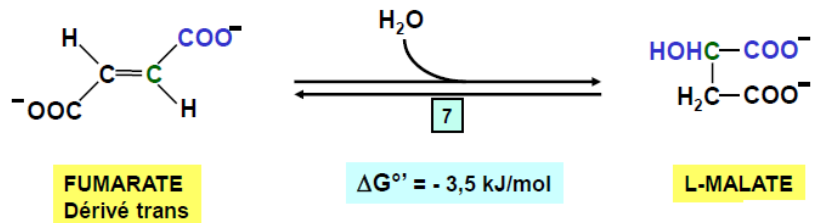
- **Enzyme :** Succinate déshydrogénase. C'est la seule enzyme du cycle à être **située sur la MIM**, toutes les autres sont dans la matrice (#Matrix)
- Réaction **réversible** (DeltaG = 0)
- **Remarques :**



- La succinate DH ne forme que le dérivé trans du Fumarate (un COO⁻ en haut et l'autre en bas)
- Ici le cofacteur utilisé pour l'oxydation est le FAD et non le NAD⁺

7. Hydratation du fumarate

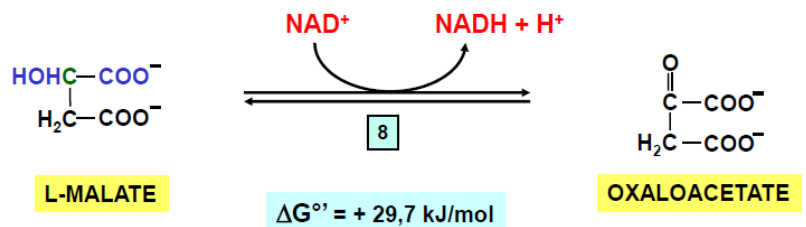
- **Enzyme :** fumarase
- Réaction **faiblement exergonique** → **réversible**
- L'hydratation se fait



stéréospécifiquement en anti (#chimieorga) et un groupement -OH est placé sur le **C₂ de l'acétyl-CoA**

8. Oxydation du malate en OAA

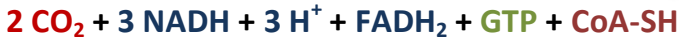
- **Enzyme :** malate déshydrogénase
- Réaction **très fortement endergonique** → **Théoriquement impossible**
- La réaction devient **possible si elle est**



couplée à celle de la citrate synthase (très exergonique). Ainsi on a une **concentration d'OAA très faible**, ce qui constitue un « interrupteur » du cycle de Krebs : l'OAA pourra être redirigé vers la néoglucogenèse dans le foie si besoin → On maintient un **flux dans le cycle**

⇒ La molécule **d'OAA** a été **régénérée** mais les atomes de carbones qui constituaient la molécule d'acétyl-CoA sont toujours dans la structure de l'OAA et ce sont les carbones de l'OAA original qui ont été éliminés. Cela permet un **renouvellement des atomes** avec l'avancement du cycle.

C. Bilan :



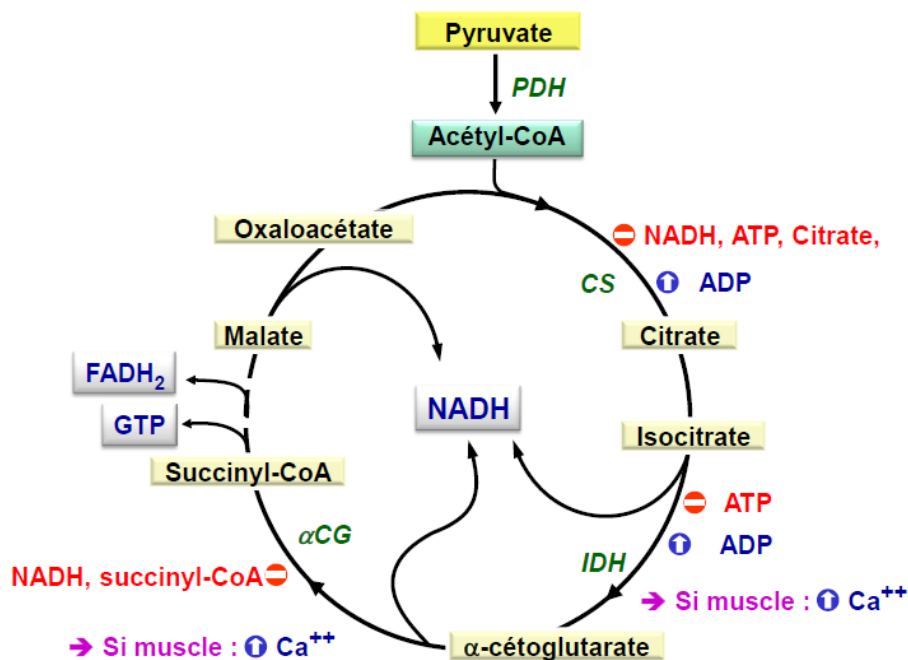
- Le cycle du citrate **ne permet pas une production directe d'énergie** mais les 3 NADH + H⁺, le FADH₂ et le GTP permettront au final de produire **12 ATP grâce à la CRM**
 - ⇒ Le métabolisme d'une molécule de **glucose** génère donc **38 ATP** (ou 36 selon la navette utilisée et l'organe)

IV. Régulation du cycle de Krebs

- Le flux du cycle **dépend de l'état énergétique** de la cellule et de l'organisme, il est donc soumis à une **régulation au niveau de 3 enzymes** qui catalysent des réactions irréversibles :

Enzyme	Activateur	Inhibiteur
<i>Citrate synthase</i>	ADP	NADH Citrate ATP
<i>Isocitrate déshydrogénase</i>	ADP Ca ⁺⁺ dans le muscle	ATP
<i>α-cétoglutarate déshydrogénase</i>	Ca ⁺⁺ dans le muscle	NADH Succinyl-CoA

- ⇒ Les rapports **ADP/ATP** et **NAD⁺/NADH** sont les principaux interrupteurs du cycle
- ⇒ Le rapport **[Citrate]/[Isocitrate]** commande la **vitesse de production d'Acétyl-CoA cytosolique**



Si vous voulez aller plus loin sur le cycle de Krebs, allez voir cette vidéo

(https://www.youtube.com/watch?v=OnS8qe5_5EU). Elle est en anglais mais elle permet de bien voir comment fonctionne le cycle avec le détail des différentes réactions...