

Cycle de Krebs

*Aussi appelé par moi quand je pétais un câble dans le semestre : le cycle des crêpes
Parce que les crêpes c'est bon*

I. Introduction

1. Principales caractéristiques du cycle de Krebs

L'acétyl-CoA qui a été produit par décarboxylation oxydative à partir du pyruvate par la PDH (Pyruvate Déshydrogénase) va emprunter le Cycle de Krebs. Ce cycle constitue la voie finale de l'oxydation du glucose mais également d'autres molécules énergétiques comme les acides gras et les acides aminés

Il s'agit d'une **voie mitochondriale** (plus précisément dans la matrice de la mitochondrie) qui va entraîner l'oxydation de l'acétyl-CoA en CO₂ et qui va par la suite générer la formation de coenzymes réduits, notamment : **3 molécules de NADH⁺, H⁺ et une molécule de FADH₂ +++**

Ces coenzymes seront réoxydés au niveau de la Chaine respiratoire mitochondriale (CRM). L'énergie libérée au sein de la CRM va permettre la **synthèse d'ATP**. Il s'agit d'une voie **aérobie**, c'est-à-dire qu'elle a lieu **SEULEMENT en présence d'oxygène**

Le Cycle de Krebs, également appelé cycle du citrate, a lieu dans toutes les cellules **sauf les érythrocytes** (les globules rouges) car ils sont dépourvus de mitochondries et il est nécessaire d'avoir une mitochondrie puisque toutes les enzymes **SAUF UNE QUI EST MEMBRANAIRE** sont ancrées dans la face interne de la mitochondrie

Le cycle se compose de :

- **8 réactions** et permet l'élimination de deux carbones sous forme de CO₂

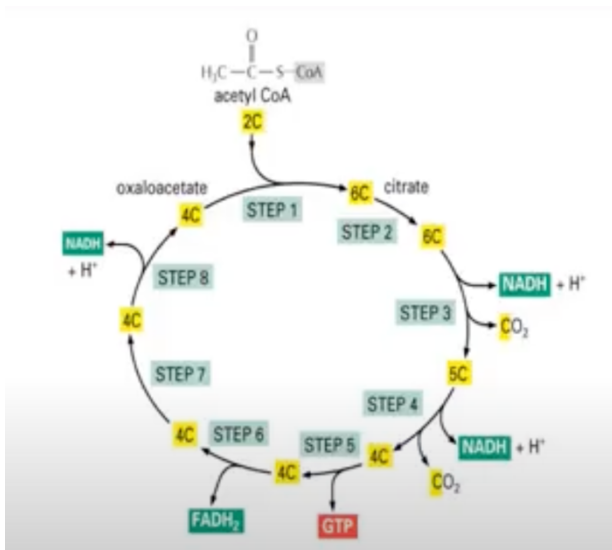
Parmi ces 8 réactions :

- **4 sur 8** sont des réactions **d'oxydation**
- **1 réaction sur 8** produit **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

Le cycle représente ainsi une interface entre catabolisme et anabolisme à travers ses différentes réactions

II. Déroulement du cycle de Krebs



Le point d'entrée du Cycle de Krebs est une molécule d'acétyl-CoA qui va se condenser avec une molécule d'oxaloacétate pour générer du **citrate**. Puis, à travers une série de réactions, il a l'oxydation de l'acétyl-CoA avec la perte de deux molécules de CO₂

A chaque tour de ce cycle, une molécule d'acétyl-CoA à deux carbones, formée dans le catabolisme des substrats énergétiques, se condense avec une molécule d'oxaloacétate, de 4 carbones, pour former un **citrate à 6 carbones**

Ce cycle **ne fournit pas directement de l'énergie** en lui-même puisqu'il ne génère qu'une molécule de GTP, à savoir un équivalent ATP

En revanche il va générer plusieurs molécules de coenzymes réduits : **3 NADH⁺, H⁺ et 1 FADH₂**, c'est la réoxydation de ces coenzymes réduits au niveau de la CRM qui va permettre la **production d'ATP au niveau de l'ATP synthase** (on verra ça le cours suivant)

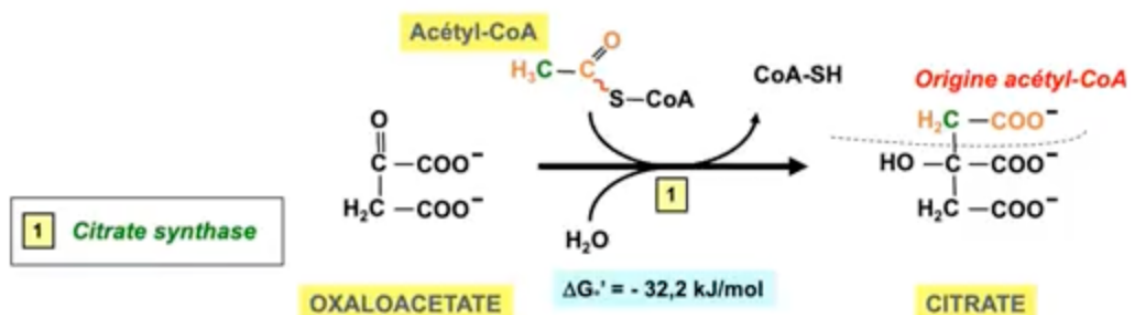
1. Phase d'introduction – Condensation

On part de l'**oxaloacétate** qui va se condenser avec l'**acétyl-CoA**, le produit de la réaction est le **citrate**, un composé ayant 6 carbones

Réaction **très exergonique** : elle se produit facilement même lorsque la concentration d'oxaloacétate est basse dans la mitochondrie (très exergonique=spontanément)

Enzyme : Citrate synthase

Ainsi : La réaction est irréversible et un CoA-SH est régénéré



Cependant : Si la charge énergétique augmente -> le flux du cycle de Krebs diminue -> le citrate produit permet la sortie de la mitochondrie vers le cytoplasme de l'excédent d'acétyl-CoA -> synthèse d'acides gras, de cholestérol

2. Isomérisation – Phase de perte de 2 atomes de carbone

Le citrate est **isomérisé en isocitrate** par l'enzyme **ACONITASE** -> permet la première étape de décarboxylation du cycle

C'est une réaction réversible en 2 étapes :

1. Déshydratation -> forme le cis-aconitate
2. Hydratation -> forme l'isocitrate



2 Aconitase

Cofacteurs : un centre Fer-Soufre et le glutathion

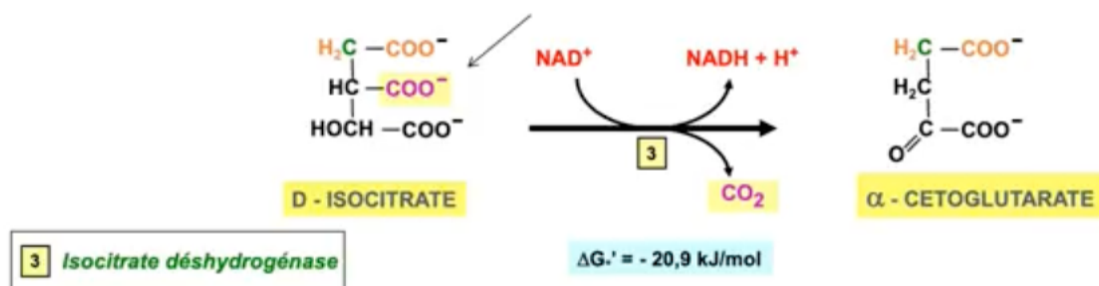
Les enzymes du cycle de Krebs ont des noms logiques sauf l'Aconitase qui n'a pas de rapport avec les produits... Donc essayez de vous trouver un petit mémo. Pour moi mon mémo c'était un bateau que j'avais visité qui s'appelle l'Aconit (je suis taré oui)



3. Première décarboxylation oxydative : perte du premier carbone

La réorganisation du citrate en isocitrate est suivie de deux phases consécutives de décarboxylation oxydative avec production de **NADH+, H+**

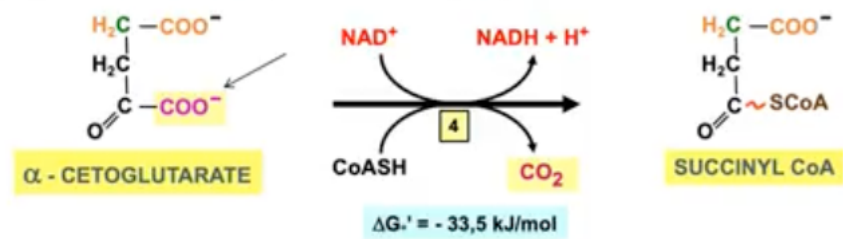
➔ Il s'agit de l'étape limitante et irréversible du cycle du citrate (sites de régulation)



On va ici avoir la perte du 1^{er} carbone donc une décarboxylation oxydative de l'isocitrate : c'est un carbone de l'oxaloacétate qui est éliminé lors de la réaction

4. Deuxième décarboxylation oxydative : perte du 2^{ème} carbone

Il s'agit d'une étape **fortement irréversible** du cycle du citrate associée à la perte d'un 2^{ème} carbone, permettant la formation d'une liaison à haut potentiel énergétique et la production du **deuxième NADH⁺, H⁺** du cycle



Le deuxième carbone qui est éliminé est aussi issu de l'oxaloacétate



OH MAIS ON A DEJA VU CA DANS LE COURS D'AVANT !

Le complexe alpha-cétoglutarate déshydrogénase possède les mêmes coenzymes et les mêmes apoenzymes que le complexe PDH, sauf pour l'E1 qui est l'Alpha cétoglutarate déshydrogénase (et l'E2 qui est structuellement légèrement différent)

Le complexe ne subit pas de régulation covalente

Le complexe est constitué de :

- 3 apoenzymes (décarboxylase, transférase et déshydrogénase)
- 3 coenzymes liés : **TPP, acide lipoïque et FAD**
- 2 coenzymes libres : **NAD⁺ et CoA-SH**

Dans cette réaction, le substrat et le produit sont des carrefours métaboliques

Alpha-cétoglutarate :

- Voie d'entrée dans le Cycle de Krebs de certains acides aminés
- Navette malate/aspartate

Succinyl-CoA :

- Éléments de base de la synthèse de l'hème
- Utilisation non hépatique de corps cétoniques

Oxaloacétate :

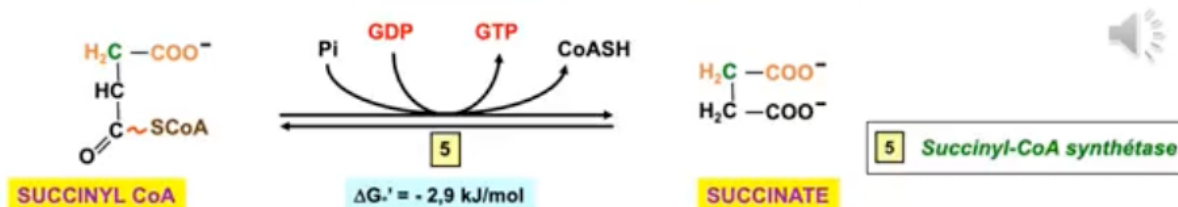
- Synthèse d'Acides aminés
- Néoglucogénèse

Citrate :

- Lipogenèse

5. Phase de régénération de l'oxaloacétate

Cette étape permet le transfert d'une liaison à haut potentiel énergétique du succinyl-CoA pour produire **un GTP à partir de GDP et du phosphate (Pi)**, cette étape est **réversible**



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**

La **nucléoside diphosphokinase** va permettre le transfert du groupement Gamma-phosphorylé à **l'ADP pour former de l'ATP**

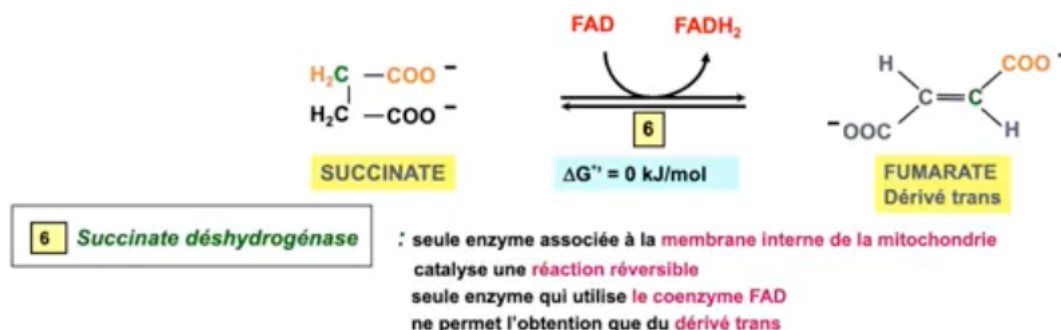


Je me disais qu'on va toujours vers le succès= succinate pour pas trop confondre avec le succinyl-CoA mais trouvez un mémo meilleur que les trucs éclatés que j'avais svp

6. Phase de régénération de l'oxaloacétate

Le succinate va être **oxydé** en fumarate par la **succinate déshydrogénase**,

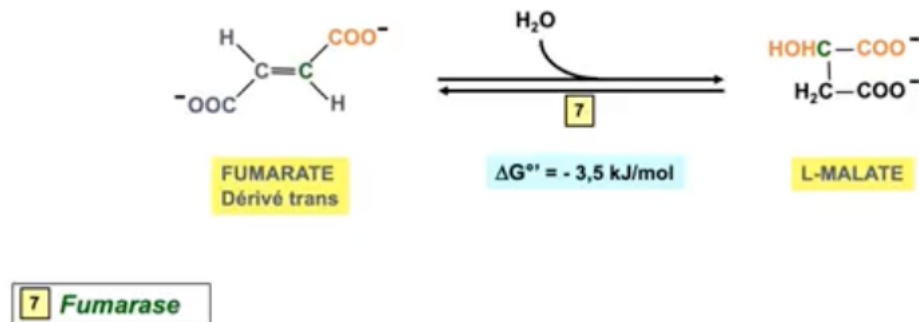
Il s'agit **d'une enzyme de la membrane interne de la mitochondrie (la seule)** -> fait partie du Complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale



Diapo +++

7. Phase de régénération de l'oxaloacétate

La **Fumarase** catalyse l'addition des éléments d'une molécule d'eau sur le fumarate pour donner spécifiquement du L-malate. Il s'agit d'une réaction **faiblement exergonique et réversible**

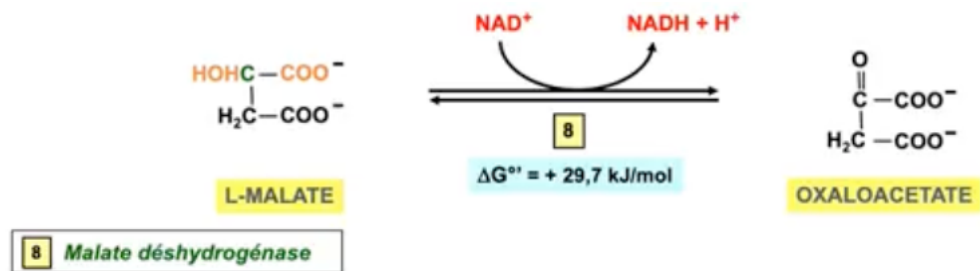


8. Phase de régénération de l'oxaloacétate

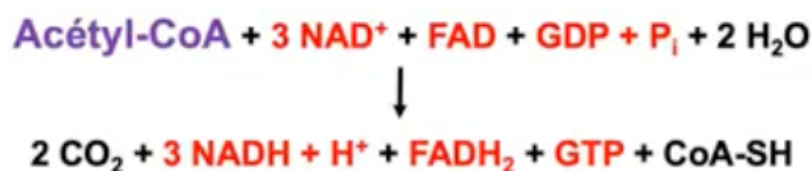
On a ici une **réaction FORTEMENT ENDERGONIQUE** -> déplace l'équilibre en faveur du malate : maintient la concentration d'oxaloacétate très basse (*en gros vu que ça demande trop d'énergie on va rester au stade de la malate et pas passer à l'oxaloacétate*)

La réaction de l'étape suivante (avec le **citrate synthase**) est **très fortement exergonique** et permet de maintenir le flux du cycle

Le 3^{ème} NADH⁺, H⁺ est produit lors de cette étape de régénération de l'oxaloacétate catalysée par la malate déshydrogénase



Bilan du cycle du citrate



Petite astuce pour retenir le cycle :

La C I A suspecte un suspect qui fume des Malboros oxydées

Pour : Citrate, isocitrate, alpha cétooglutarate, succinyl-CoA, succinate, fumarate, malate, oxaloacétate

D'un point de vue énergétique :

- Le cycle du citrate ne permet la **formation que d'un seul GTP**
- La dégradation **d'un acétyl-CoA**

➔ **3 NADH⁺, H⁺ et 1 FADH₂ sont produits +++**

- Chaque **NADH⁺, H⁺** réoxydé au niveau de la CRM va donner -> **3 ATP**
- Chaque **FADH₂**, réoxydé au niveau de la CRM va donner -> **2 ATP**

Régulation du cycle de Krebs :

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

- **La citrate synthase :**

Activation ➔ **ADP**

Inhibition ➔ **ATP, NADH, le citrate et le succinyl-CoA**

Si on a de l'ATP on a de l'énergie donc pas besoin du cycle et si on a du NADH, du citrate ou du succinyl-CoA cela veut dire que le cycle a déjà été effectué donc on n'a pas besoin de le refaire comme on a déjà produit de l'énergie

- **L'isocitrate déshydrogénase :**

Activation ➔ **ADP et le Ca²⁺ dans le muscle**

Inhibition ➔ **ATP**

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 et on veut en reproduire

- **L'alpha-cétoglutarate déshydrogénase :**

Activation ➔ **ADP et le Ca²⁺ dans le muscle**

Inhibition ➔ **ATP, NADH et le succinyl-CoA**

Terminé pour ce cours ! Le plus important pour le cycle de Krebs c'est de le refaire ! donc faites-moi vos plus beaux schémas de ce cycle et envoyez les moi sur messenger (Elly Raphel), vous serez dans les prochaines dédi !

Dites-vous que j'avais du mal à faire des beaux cycles de Krebs parce que le truc ressemblait plus à un rectangle qu'un cercle...

- Dédicace à **Juliete** (*wouwouwou*)
- Dédicace à **Manon** Bellot, **KOINK**
- Dédicace à **Marie, Mélanie** (je te déteste) et **Marine**