



Cycle de Krebs

Là on attaque du lourd, un des meilleurs cours de la matière, le fameux cycle de Krebs (ou cycle du citrate). On a fait de l'acétyl coa à partir du pyruvate grâce à la PDH, maintenant on va voir comment va être utilisé cet acétyl coa pour produire de l'énergie. Alors prenez bien votre temps pour comprendre toutes les étapes et c'est parti !

Introduction

Clique sur deku pour aller sur la vidéo :



A) Les principales caractéristiques

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**
- > entraîne 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 +++).

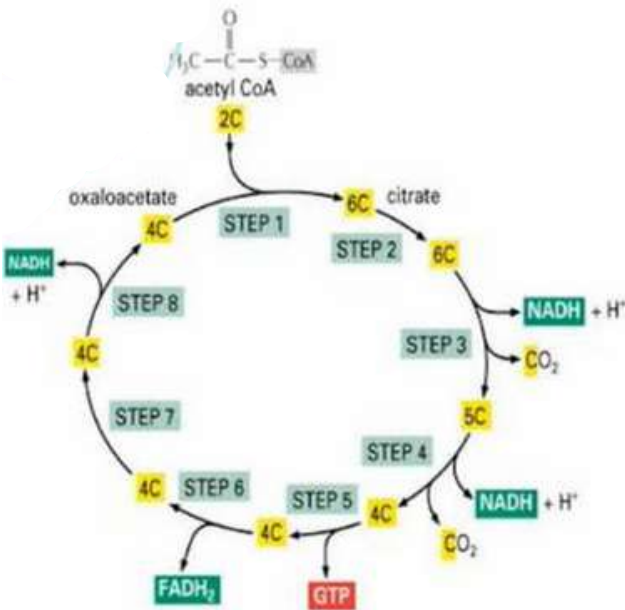
=> **8 réactions**

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

Dont :

- 4 réactions d'oxydation
- 1 réaction qui 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**

Paragraphe et schéma super importants à comprendre +++ Venez le relire après avoir fini le cours c'est vraiment un super récap

B) Le fonctionnement

1. La condensation



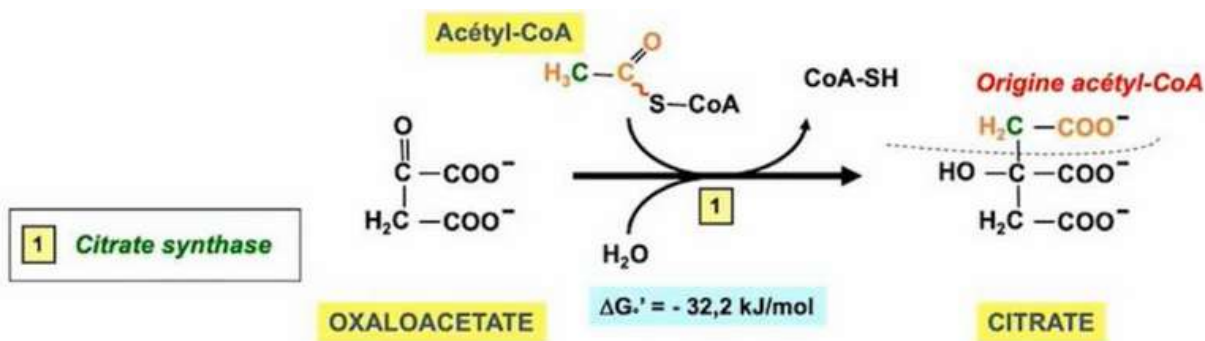
La **citrate synthase** condense l'**A-CoA** avec un **OAA** => forme un **citrate**

-> réaction **IRRÉVERSIBLE** + TRES **EXERGONIQUE**

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

-> relargage du 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

La charge énergétique est forte donc on va vouloir stocker l'énergie, on est dans de l'anabolisme



2. L'isomérisation

L'**aconitase** isomérisé 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-aconitate** (intermédiaire instable)

2. **Hydratation** -> **isocitrate** (produit final)



=> Déplacement stéréospécifique du groupement OH vers le carbone β, provenant de l'OAA (flèche à droite)

3. 1ère décarboxylation oxydative

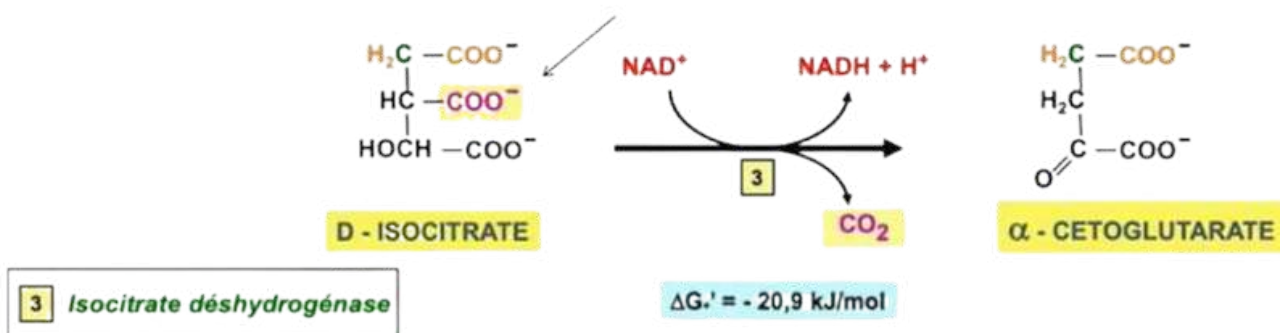
L'**isocitrate DH** décarboxyle le **D-isocitrate** en **α-cétoglutarate**

-> réaction **IREVERSIBLE** ET **EXERAGONIQUE**

-> relargage d'un **CO2**

-> Réduction du **NAD+** en **NADH+H+**

-> étape limitante, sujette à la régulation



4. 2ème décarboxylation oxydative

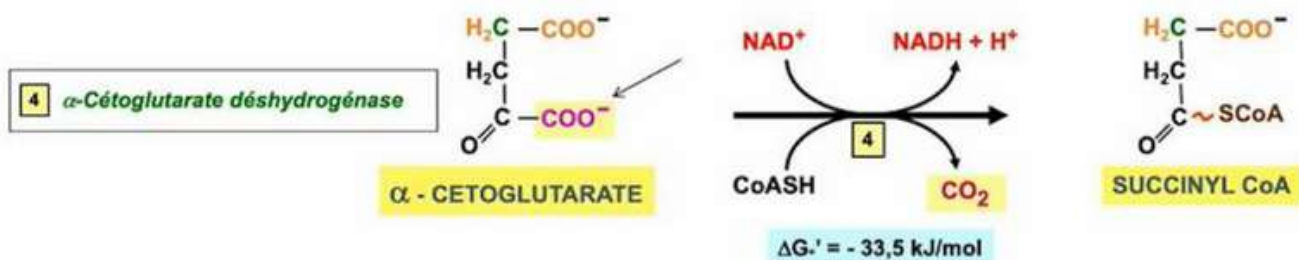
Le complexe **α -cétoglutarate DH** décarboxyle l' **α -cétoglutarate** en **succinyl-CoA**

-> 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 : Dihydropyridyl transférase	• Acide lipoïque • CoASH
E3 : Dihydropyridyl 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+++)

à partir de maintenant, toutes les étapes vont s'appeler "régénération de l'OAA" parce qu'en fin de compte on aura un oxaloacétate mais il faut pas que ça vous perturbe, c'est bien plein d'étapes différentes

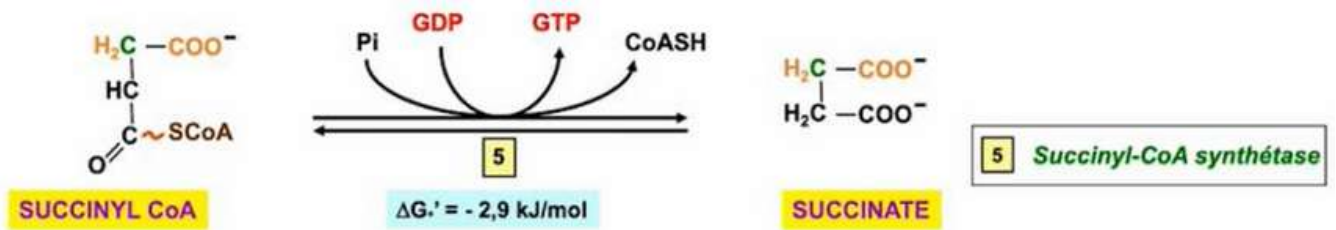
5. Régénération de l'OAA

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)



=> **SEULE** 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

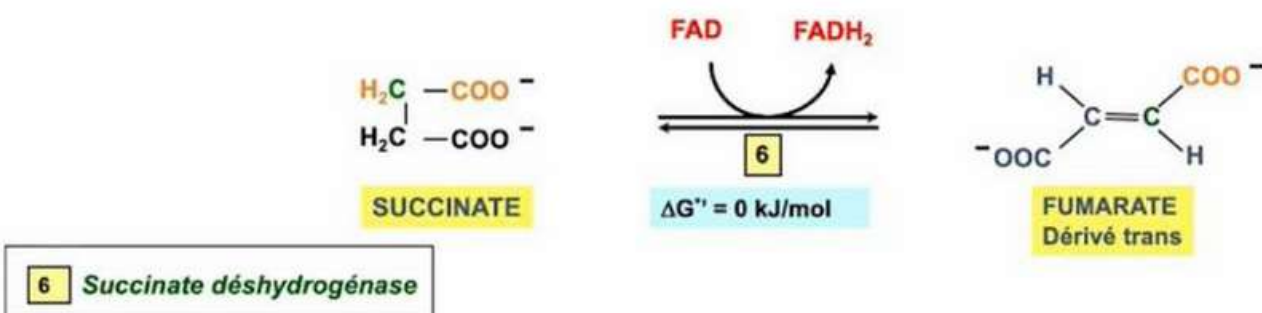
6. Régénération de l'OAA (oxydation)

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**

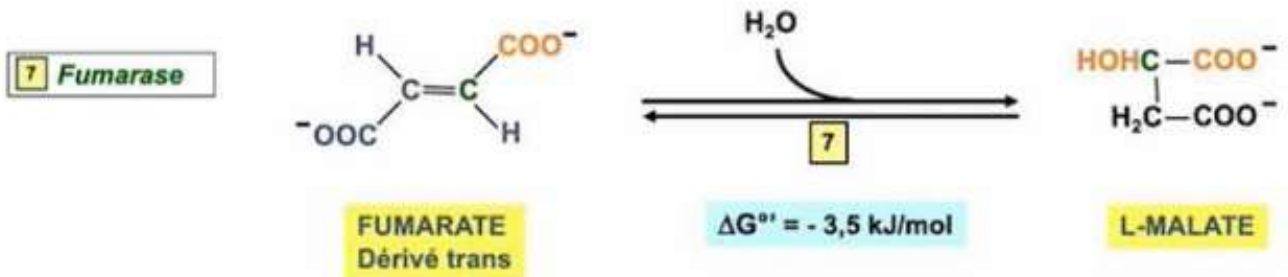


7. Régénération de l'OAA

La **fumarase** hydrolyse le **fumarate** en **L-malate**
 → réaction **REVERSIBLE** + faiblement **EXERGERONIQUE**

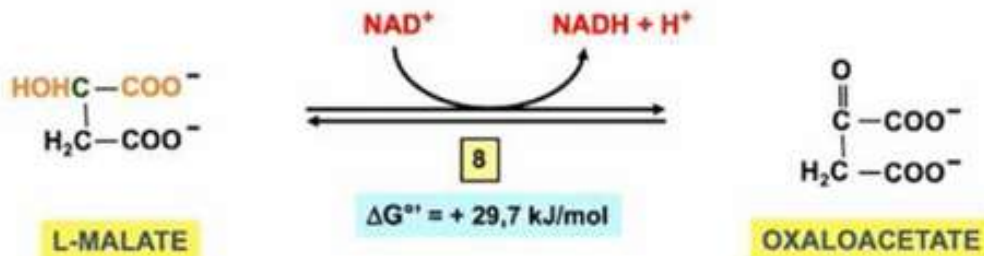
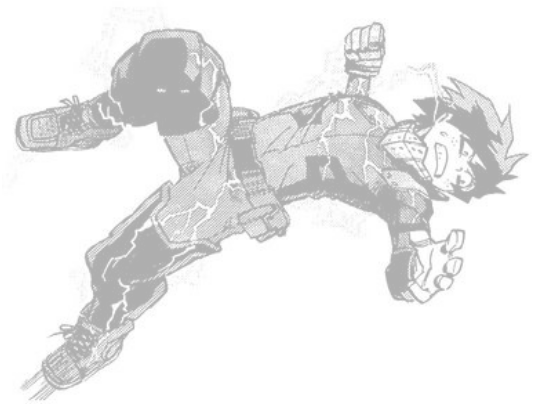
TUT'RAPPEL

Hydrolyse = on casse une molécule + incorporation d'une molécules d'H₂O



8. Régénération de l' OAA

La **malate DH** oxyde le **L-malate** en **OAA**
 → réaction réversible et fortement **ENDERGERONIQUE**
 → réduction un **NAD** en **NADH + H**



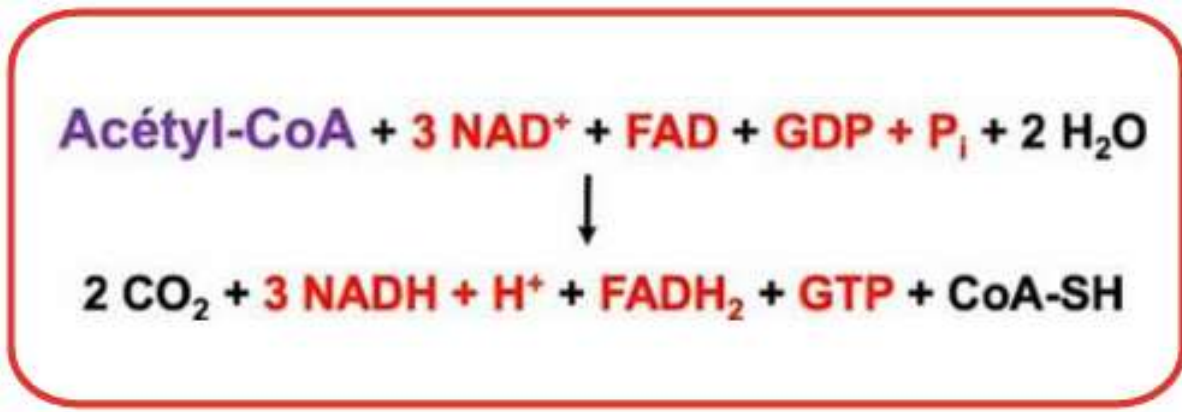
8 Malate déshydrogénase

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.

BILAN DU CYCLE DE KREBS



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 vers la **NGG**
- Le **citrate**, peut s'orienter :
 - vers la **lipogenèse**
- L'**α-cétoglutarate**, peut rejoindre :
 - la navette **Malate / Aspartate**
 - ou la **synthèse d'Aa**



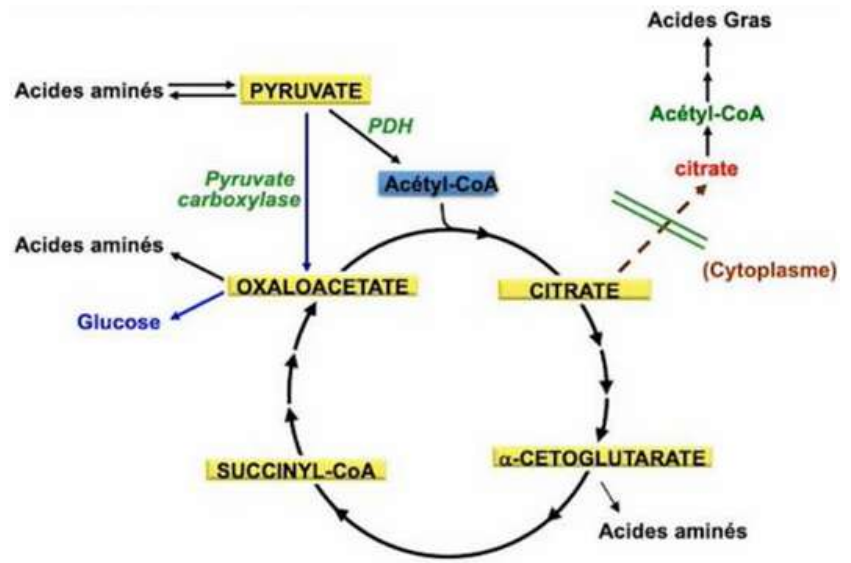
- Le **succinyl-CoA**, peut s'impliquer :

→ **cétolyse**

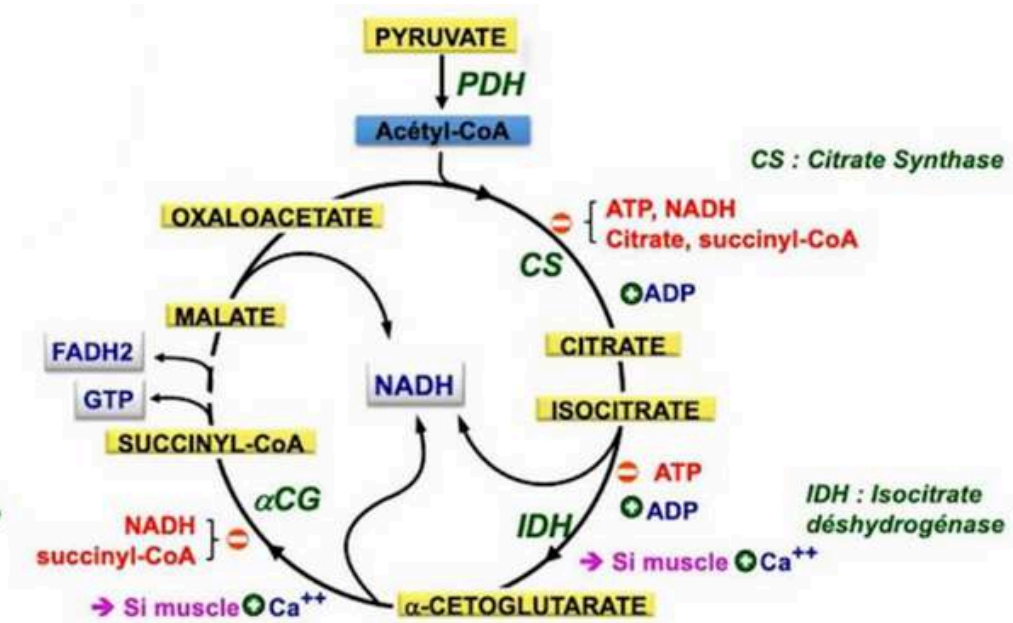
→ ou la synthèse de l'hème

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** ($3\text{NADH} + 3\text{H}^+$ et 1FADH_2) qui seront réoxydés au niveau de la CRM

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

INSTANT MÉMO

Après des années sans moyen mnémotechnique pour retenir le cycle de krebs, j'ai l'honneur de vous en proposer un qui saura vous ravir :

La CIA suspecte un suspect qui fume des malboros oxydées

La	-
C	Citrate
I	Isocitrate
A	Alpha-cétoglutarate
Suspecte	Succinyl-CoA
un suspect	Succinate
qui fume	Fumarate
des Malboros	Malate
Oxydées	Oxaloacétate



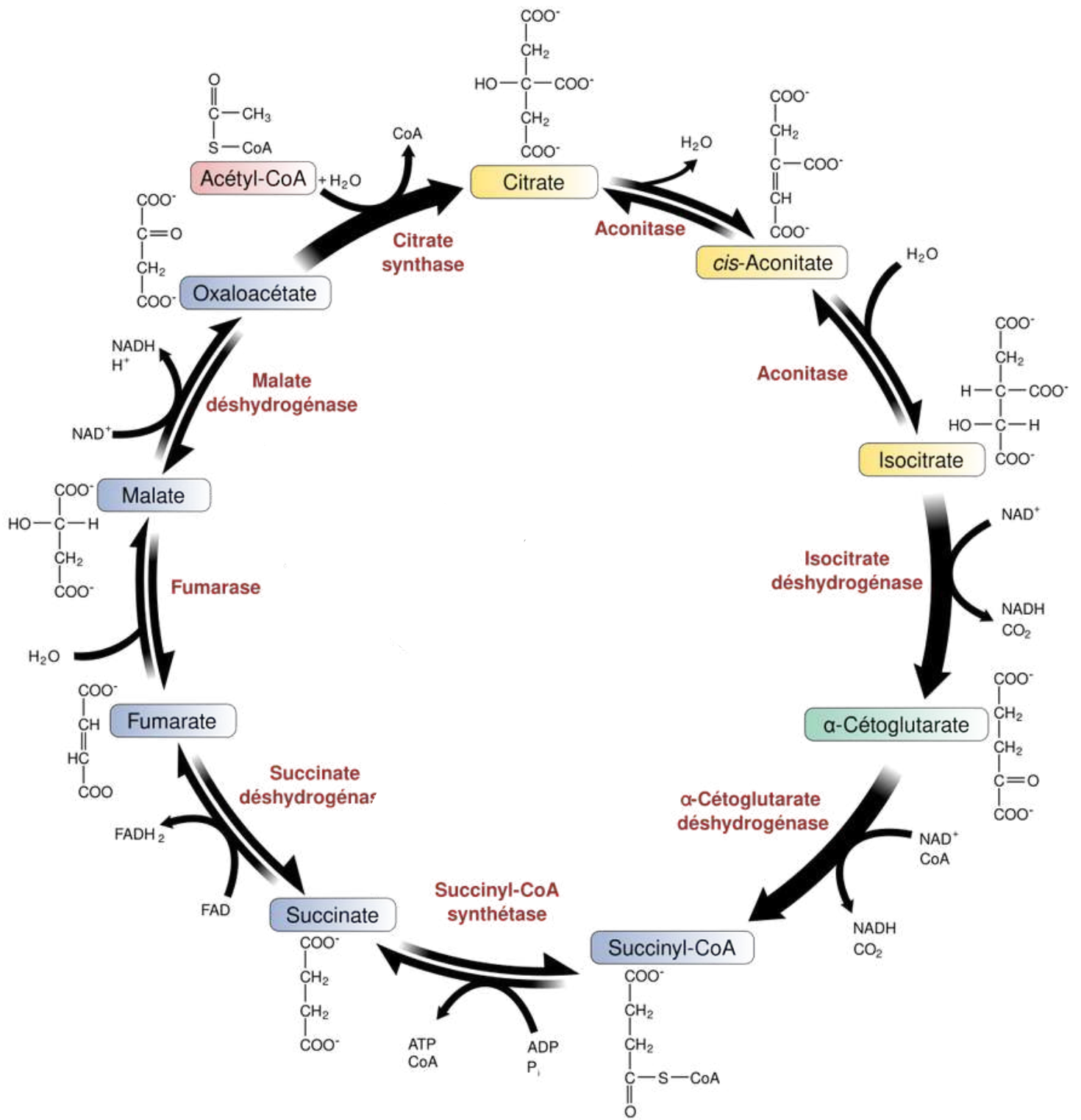
Maintenant je vous donne un petit récap pour apprendre plus facilement certaines infos sur les réactions :

Réactions **ENDERGONIQUES** : 2, 8

Libération **NADH + H⁺** ou **FADH₂** : 3, 4, 6, 8

Libération **CO₂** : 3, 4

Libération **GTP** : 5



DEDI ANIMES ET MANGAS QUI ONT CARRY MA P1

Dédi à *South Park* (je sais c'est pas un anime) qui m'a accompagné pendant TOUS mes repas de tout le S1

Dédi à *Kaguya sama : love is war* devant lequel j'ai tapé mes meilleurs fous rires pendant mes repas du S2

Dédi à *Your lie in April* que j'ai regardé juste avant l'examen du S2 (grave erreur)

Dédi à *Dandadan* parce que c'était super

Dédi à *Dr.Stone* que j'ai aussi regardé au S2 et qui est très sous coté je trouve

Dédi à *Jujutsu kaisen* que j'ai fini récemment (oui en retard)

Dédi à *Solo Leveling* que j'ai AUSSI regardé au S2 pendant mes repas

J'allais oublier HAIKYUU que j'ai regardé en P1 aussi c'était mon premier anime de sport j'ai trop aimé

Je suis en train de me rendre compte que j'ai fait que regarder des animes en p1

Pas dédi au fait que je regarde moins d'animes en P2 qu'en P1

Dédi à *Jojolion* que j'ai commencé récemment et wow c'est le meilleur début de manga

Dédi à *hunter x hunter* juste parce que c'est mon anime préféré

dédi à *mha* parce que c'est le pur esprit shonen PLUS ULTRA AHHHHHHHHHH (le manga pas l'anime)

dédi à *jojo* parce que regardez jojo

Dédi à *zoro* qui s'est perdu dans ma fiche MHA

Dédi à *sanji* qui est parti le chercher

Dédi à *mathieu krebs* (un P1 que je ne connais pas mais qui a le meilleur nom de famille)

Maintenant dédi aux meilleurs tuteurs aka ceux qui sont branchés animes

Dédi à *Codéinès, Wassurance Maladie, Nicolathme, Iwanal, Janna, Sandrine, Maevacuole* faut pas oublier les CT

Dédi de la part de *Opiacédric* maintenant (il est à coté de moi au moment où j'écris ces dédis je lui donne carte blanche) : "Dédi au mec qui était bloqué dans les toilettes du train, j'espère que tu es libre désormais et Dédi à la médecine nucléaire, une passion est peut être entrain de naître"



Toi après avoir fini cette fiche :



