LE CYCLE DE KREBS

Le fameux Cycle de Krebs tant attendu 🥁... On a vu dans le cours sur la PDH qu'on a fait de l'Acétyl-CoA à partir du Pyruvate grâce à la PDH. Dans ce cours on va voir comment va être utilisé cet acetyl-CoA pour produire de l'énergie. À la fin du cours, je vous ai fait un gros récapitulatif du cycle, je vous ai mis également mon schéma je préférais le refaire personnellement ça me permettait d'apprendre donc à vous de voir de ce qui vous convient le mieux, vous avez également un petit mémo ! Bon courage



Petit 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 (CK)

I) Introduction

A) Les principales caractéristiques

Carte d'identité du CK :

- Le CK est une voie **mitochondriale** (plus précisément elle se déroule dans la matrice sauf pour une enzyme +++), qui va oxydé l'Acétyl-CoA en CO2. Ce cycle va générer des coenzymes (CoE) réduits : **3 NADH+H+** et **1 FADH2**, qui pourront être réoxydés au niveau de la CRM, ce qui permettra la synthèse d'ATP grâce à **l'ATP synthase.**

- C'est une voie aérobie = elle a lieu UNIQUEMENT 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 oxydatif, AÉROBIE du groupement acétyl, sous forme d' un acétyl-CoA.

- Processus oxydatif : le substrat est oxydé, et les coenzymes sont réduits (NAD+, FAD). 💡 *Processus oxydatif : oxydation = perte d'e- , le substrat perd donc des e- qui sont récupérés par le NAD+ ou FAD*

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

Le cycle de Krebs/ du citrate à lieu dans toutes les cellules possédant des mitochondries. (=> SAUF les érythrocytes qui n'ont pas de mitochondries)

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 + +)

=> Composé de **8 réactions**
=> Élimination de 2C sous forme de CO2 (donc décarboxylation !)

Dont :

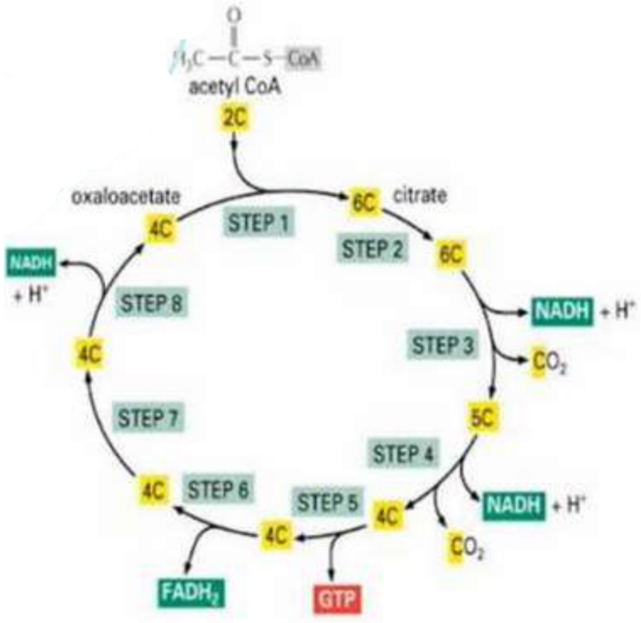
4 réactions d'oxydation
1 seule réaction qui permet la production de GTP ++

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 l'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 molécules CoE réduites : 3 NADH2 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.



Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

(💡 Attention au piège ! Le CK ne fabrique pas directement beaucoup d'ATP. Son principal intérêt énergétique c'est de fabriquer des NADH et FADH2 qui seront ensuite reoxydes dans la CRM ce qui permettra de produire beaucoup plus d'ATP)

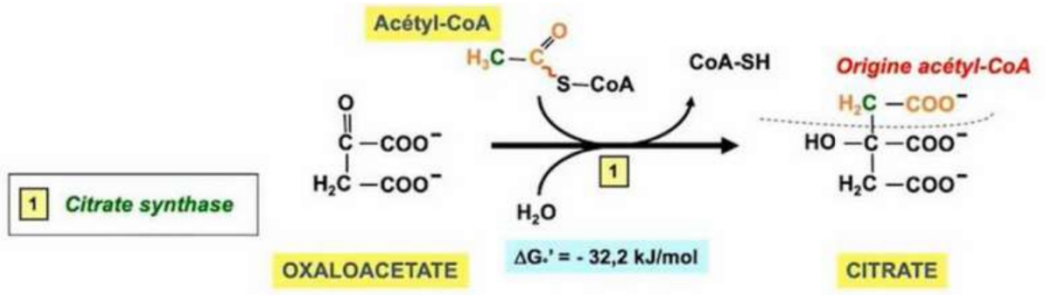
B) Le fonctionnement

1. La condensation

La citrate synthase condense l'A-CoA (2C) avec un OAA (4C) => forme un citrate (6C)

- Réaction **IRRÉVERSIBLE** + TRÈS **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.

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

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-aconitate (intermédiaire instable)

2.**Hydratation** : isocitrate (produit final)



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

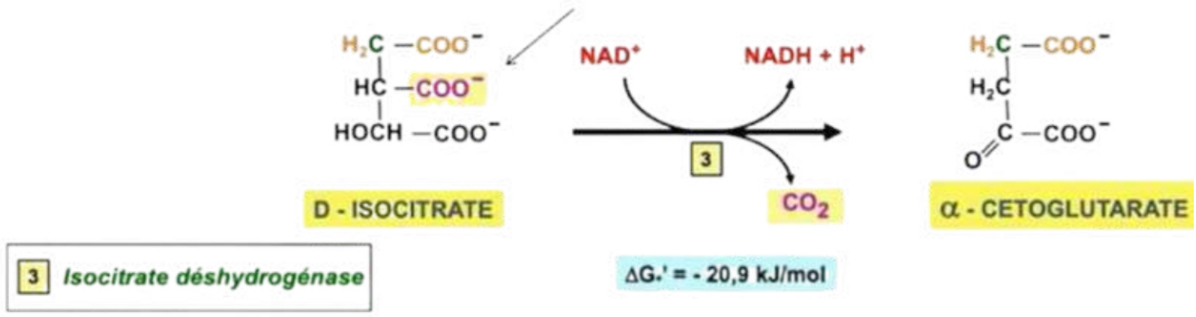
La réorganisation du citrate en isocitrate est suivie de 2 phases consécutives de décarboxylation oxydative avec production de NADH.
=> Ce sont des étapes limitantes et irréversibles du cycle du citrate (sites de régulation)

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

3. 1ère décarboxylation = perte 1er carbone

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

- Réaction **IRRÉVERSIBLE** ET **EXERGONIQUE**.
- Relargage d'un **CO2**.
- Réduction du **NAD+** en **NADH+H+**.
- Étape **limitante**, sujette à la régulation.
- Le carbone éliminé sous forme de C02 qui provient du squelette de l'OAA.
- On passe à un composé à **5C**.



4. 2ème décarboxylation oxydative = perte du 2e carbone

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

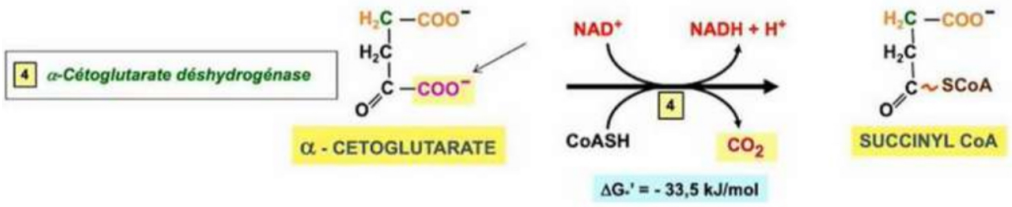
-> réaction **IRREVERSIBLE** et **EXERGONIQUE**

-> relargage d'un **CO2**

-> incorporation d'un **CoE A** (formation d'une liaison thioester à haut potentiel énergétique)

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

—> encore une fois, c'est un carbone de l'OAA qui est éliminé



Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

ZOOM :

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 différent

-> 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

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+++**)

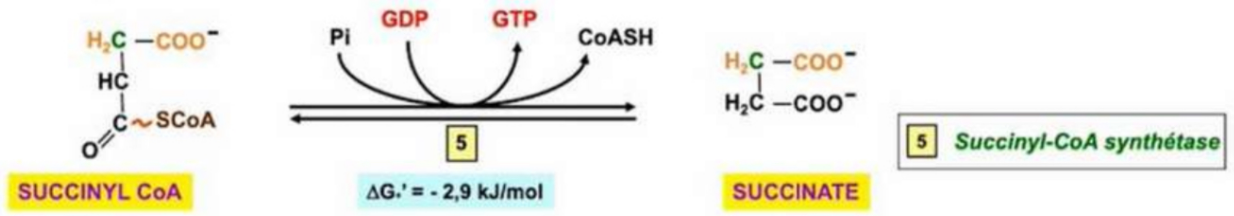
💡 *NB : Les 4 dernières étapes participent à la régénération de l'OAA +++*

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

5.Régénération de l'OAA / synthèse de succinate

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

-> réaction **réversible** et **EXERGONIQUE**
-> relargage d'un **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 transfert le groupement γ-phosphorylé du GTP sur l'ADP pour former l'ATP en relarguant du GDP.

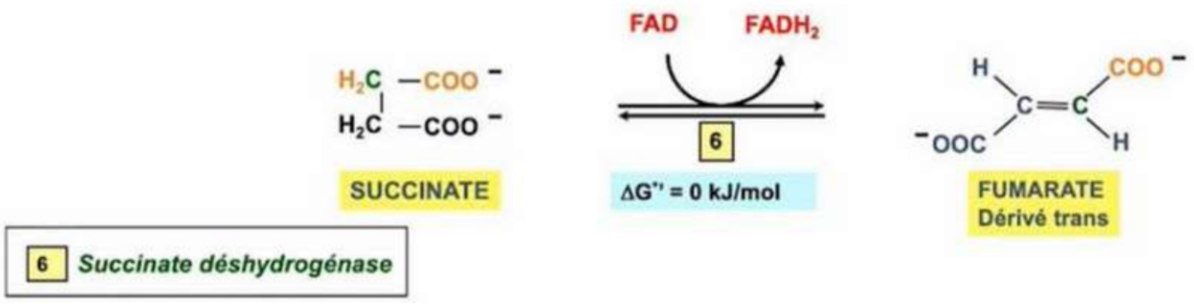
Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

6. Régénération de l'OAA (oxydation) / synthèse de fumarate (dérivé TRANS ++)

La succinate déshydrogénase est ancrée à la **MIM+++** au niveau du complexe II de la CRM. 💡 *Gros point à retenir : c'est la seule enzyme du CK qui est directement intégrée à la MIM. Et elle a une double casquette car elle participe au CK et au fonctionnement de la CRM en tant que complexe II*

Cette enzyme oxyde le succinate en fumarate :

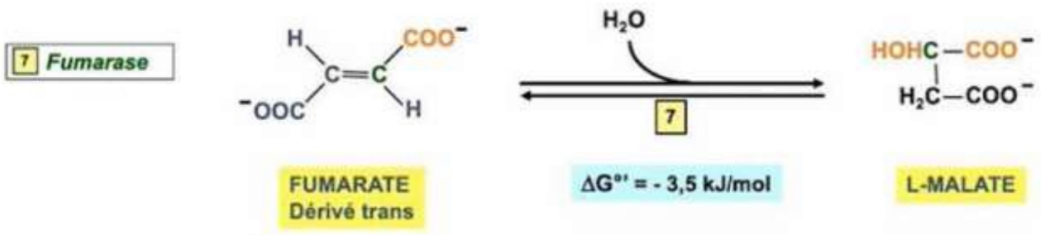
- Réaction réversible.
- Réduction un **FAD** en **FADH2.**
- Seule enzyme du CK qui utilise co enzyme **FAD.**
- On obtiendra le dérivé **TRANS** du fumarate et le cofacteur **FADH2** qui sera ré oxydé au niveau de la CRM.



7. Régénération de l'OAA / synthèse du malate

La fumarate dans sa forme **TRANS** ++ est transformé en L-Malate par addition d'une molécule d'eau

- Réaction REVERSIBLE + faiblement **EXERGONIQUE**
- Catalysée par la fumarase

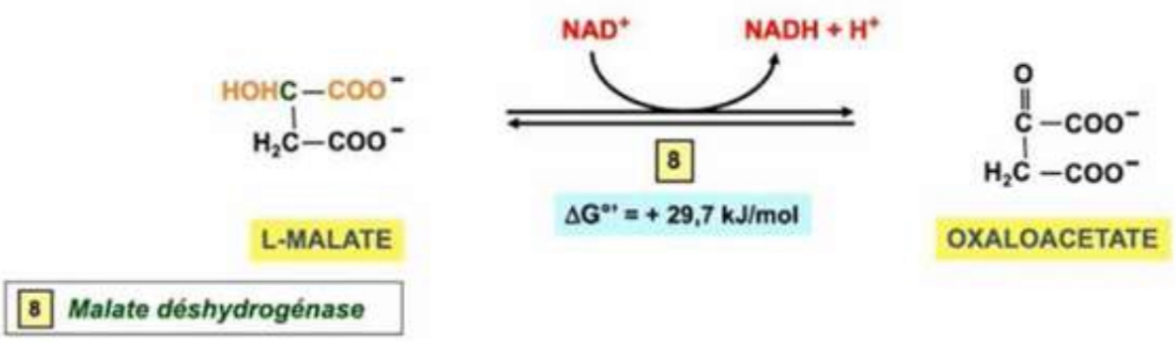


Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

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

8. Régénération de l' OAA

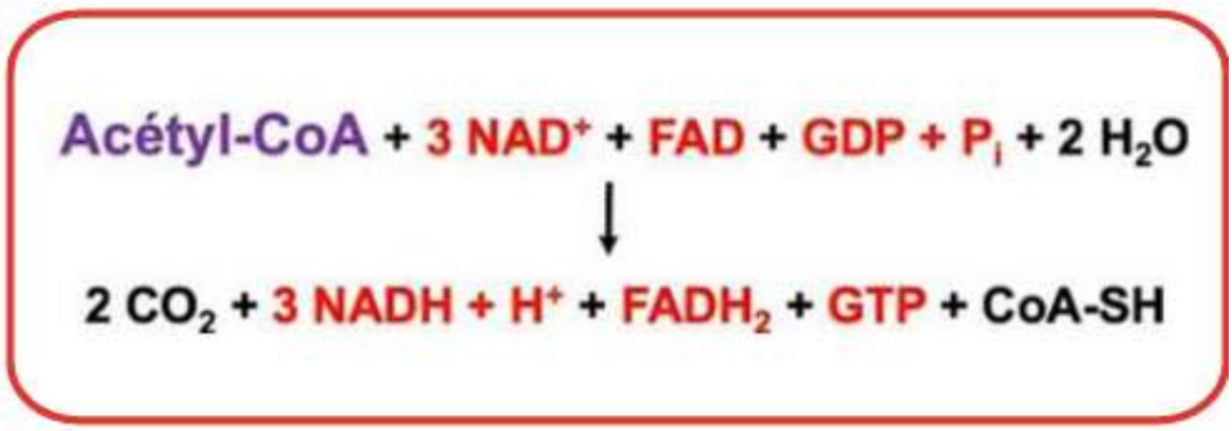
La malate DH oxyde le L-malate en OAA
-> réaction **réversible** et fortement **ENDERGONIQUE**
-> réduction un **NAD** en **NADH+H+**



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.

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

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 NADH2 et d'1 FADH2

Chaque NADH2 réoxydé au niveau de la CRM génère 3 ATP +++

Chaque FADH2 réoxydé au niveau de la CRM génère 2 ATP +++

II) 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

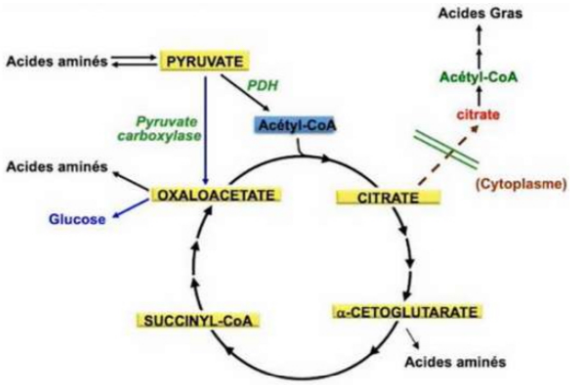
L'α-cétoglutarate, peut rejoindre : → la navette Malate / Aspartate
→ ou la synthèse d'Aa

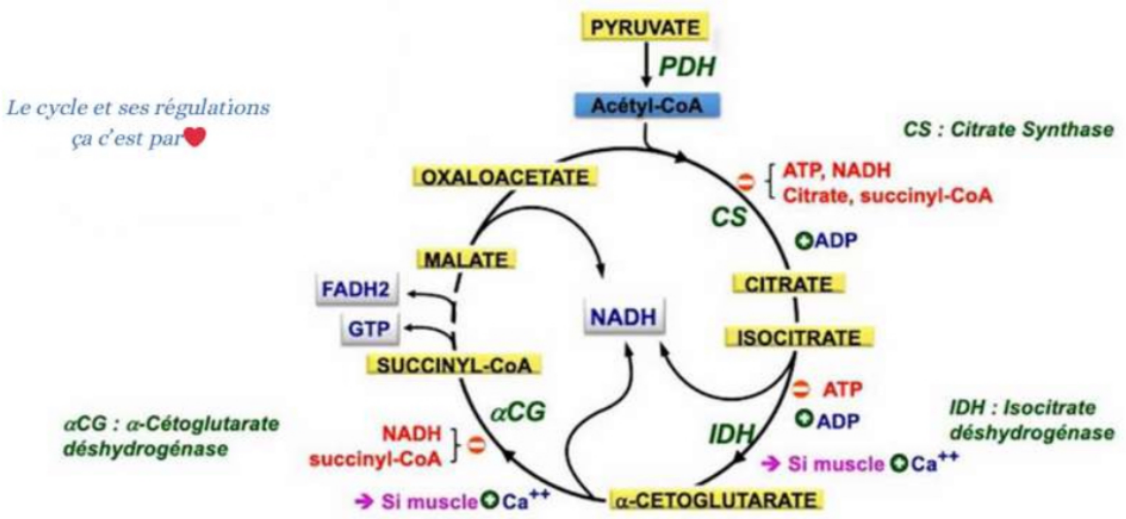
Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

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 flux du CK dépend de l'état énergétique de la cellule ainsi le CK sera régulée au niveau des enzymes qui catalysent les **3 réactions irréversibles**.

- Besoin énergétiques suffisants => inhibition des 3 enzymes
- Besoin énergétiques insuffisants => activation des 3 enzymes

Activateurs :

ADP => citrate synthase

ADP et Ca2+ (si muscle) => isocitrate DH

ADP et Ca2+ (si muscle)=> a-cétoglutarate DH

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

Inhibiteurs :
ATP, NADH+H+ et succinyl-CoA —| Citrate Synthase
ATP —| Isocitrate DH
ATP, Succinyl-CoA et NADH —| a-cétoglutarate DH

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 ...)

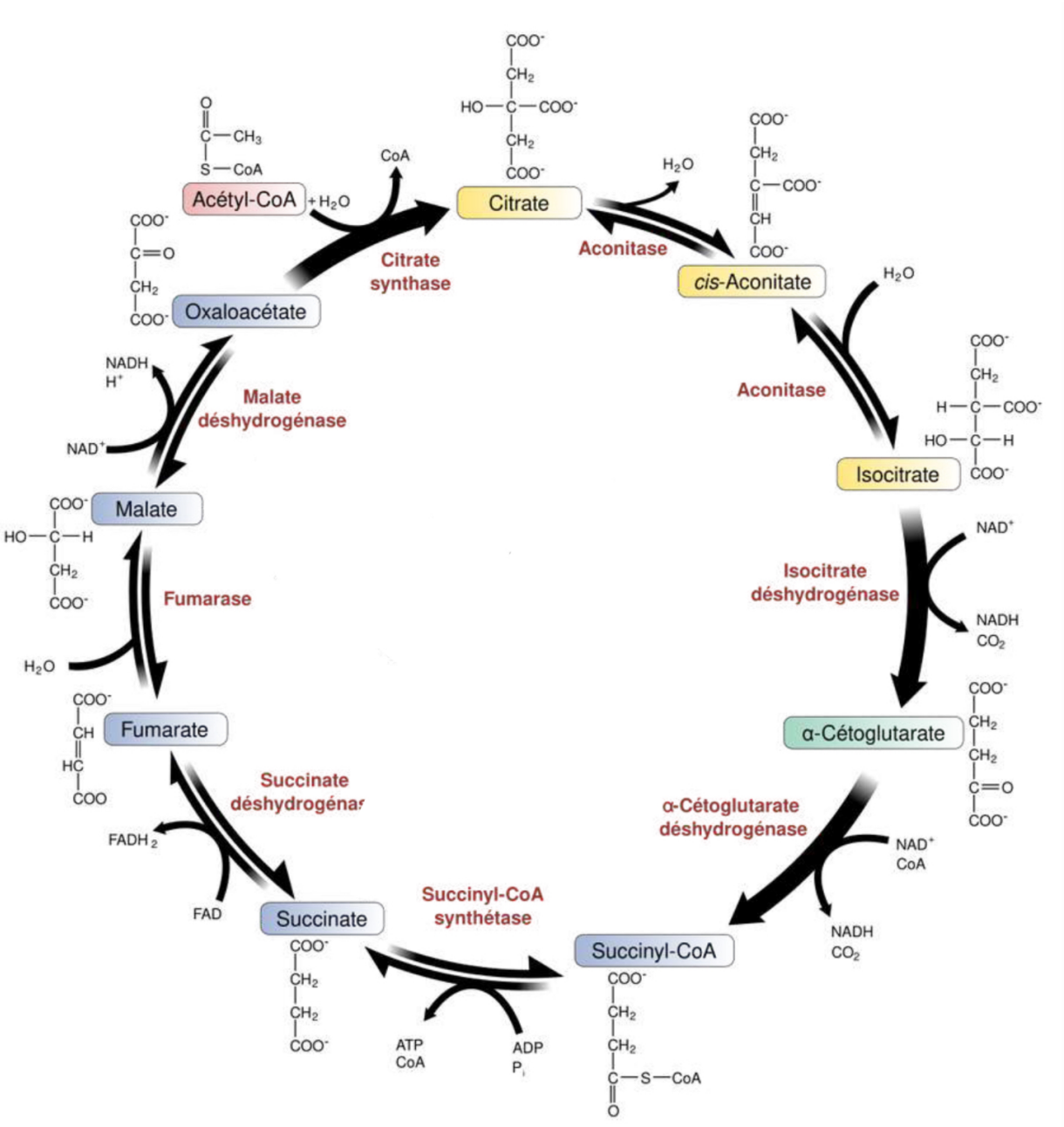
8 réactions au niveau de la mitochondrie : au niveau de la matrice, SAUF la succinate déshydrogénase ++qui est membranaire car elle fait partie de la CRM

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

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.



Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

RÉCAPITULATIF + MÉMO + SCHÉMA :

RÉACTION	ENZYME	RÉVERSIBILITÉ	ÉNERGIE	DÉTAILS CLÉS
1) OAA → Citrate	Citrate synthase	IRRÉVERSIBLE	Très exergonique	**Condensation** avec A-CoA · **Relargage** CoE A · Incorporation d'une molécule H2O
2) Citrate → D-Isocitrate	Aconitase	RÉVERSIBLE	Endergonique	**2 étapes :** Déshydratation ⇒ cis-aconitate (instable) – Hydratation ⇒ **isocitrate** (produit final) ⇒ on incorpore H2O
3) D-isocitrate → α-cétoglutarate	Isocitrate DH	IRRÉVERSIBLE	Exergonique	Relargage 1 CO2 · Réduction NAD^+ en $NADH+H^+$ · **Étape limitante, régulée** · **1ère décarboxylation oxydative**
4) α-cétoglutarate → Succinyl-CoA	α-cétoglutarate DH (complexe multienzymatique)	IRRÉVERSIBLE	Exergonique	Relargage 1 CO2 · incorporation d'un CoE A · Réduction NAD en NADH2 · **2ème décarboxylation oxydative** · **étape limitante donc régulée**
5) Succinyl-CoA → Succinate	Succinyl-CoA synthétase	RÉVERSIBLE	Exergonique	Relargage CoE A · Phosphorylation d'un GDP en GTP · **SEULE réaction du cycle produisant directement de l'énergie**
6) Succinate → Fumarate (dérivé trans)	Succinate DH (seule ancrée à la MIM ++)	RÉVERSIBLE	–	Réduction FAD en FADH2, ré-oxydé au niveau de la **CRM**
7) Fumarate → L-Malate (dérivé trans)	Fumarase	RÉVERSIBLE	Faiblement exergonique	Addition d'une molécule d'eau H2O
8) L-Malate → OAA	Malate DH	RÉVERSIBLE	Fortement endergonique	Réduction d'un NAD en NADH2 – **boucle refermée sur l'OAA**

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

Comment retenir l'ordre des métabolites ?

La **CIA suspecte** un **suspect** qui **fume** des **malboros oxydés.**

C : citrate

I : isocitrate

A : alpha-cétoglutarate

Suspecte : succinyl-CoA

Suspect : succinate

Fume : fumarate

Malboros : malate

Oxydées : OAA

Régénération OAA : étapes 5,6,7,8

Réactions irréversibles : 1,3,4

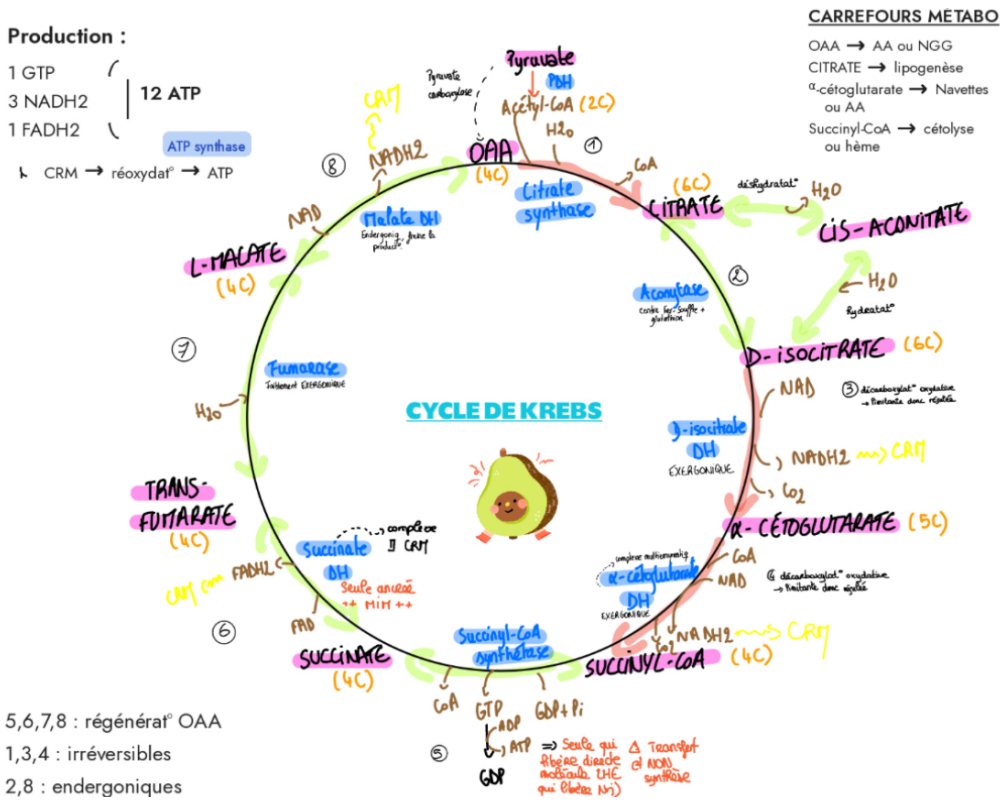
Réactions endergoniques : 2 , 8

Libération CO2 : 3,4

Libération GTP : 5

Libération NADH2 : 3,4,8

Libération FADH2 : 6



Mon schéma de p1 si certains voudraient le refaire !! Bravo à vous d'avoir terminé ce cours !!

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.