



Biochimie, Partie II

Vue Globale sur le Métabolisme & Cycle du Citrate (Cycle de Krebs)

VUE GLOBALE SUR LE METABOLISME

I- Prérequis

1) Définition du Métabolisme

Le **Métabolisme** comprend :

- Le **Catabolisme** : **Production d'ATP** par la dégradation de molécules complexes en molécules plus simples.
- L'**Anabolisme** : Biosynthèse de molécules complexes à partir de molécules plus simples en utilisant de l'ATP.

2) Réserves cellulaires et Alimentation

Les molécules utilisées dans le métabolisme proviennent :

- **Des réserves cellulaires** : molécules stockées dans les cellules sous forme de **polymères** ou d'**autres molécules** constituant les cellules.

→ Certaines de nos cellules stockent des **Lipides** (sous forme de *Triglycérides*) ou des **Glucides** (sous forme de *Glycogène*) pour constituer des **réserves** en cas de besoin.

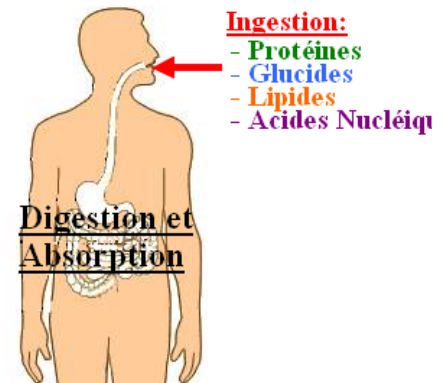
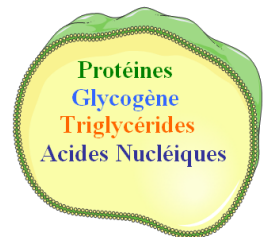
→ Toutes nos cellules contiennent des **Acides Nucléiques** (*ADN et ARN*) et de nombreuses **Protéines** (*aux fonctions très variées*)

- **De l'alimentation** : molécules issues de la digestion et de l'absorption des aliments

→ L'**alimentation** nous apporte :

- des **Protéines** (*polymères d'Acides Aminés*)
- des **Glucides** le plus souvent sous forme de disaccharides (*dimères : Saccharose, Lactose, Maltose*) ou de polysaccharides (*polymères : Amidon, Cellulose,...*)
- des **Triglycérides** (*graisses*) et d'**autres lipides** (**Lipides Complexes, Cholestérol, Vitamines A, D, E et K**)
- des **Acides Nucléiques** de type ADN ou ARN (*polymères de nucléotides*)

→ Les polymères et les grosses molécules doivent être **dégradés** en molécules plus simples (*acides aminés ou petits peptides, monosaccharides, acides gras+monoglycérides, bases azotées+riboses+phosphates*) par les enzymes du Tube Digestif, puis **absorbés**.

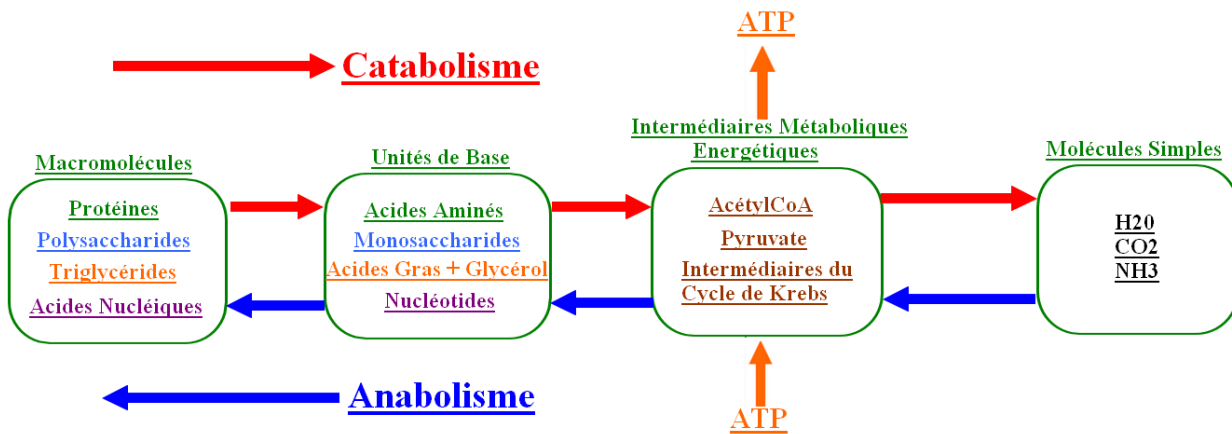


3) Périodes alimentaires

Selon le temps qui sépare de la dernière prise alimentaire, on peut alors définir **3 périodes** :

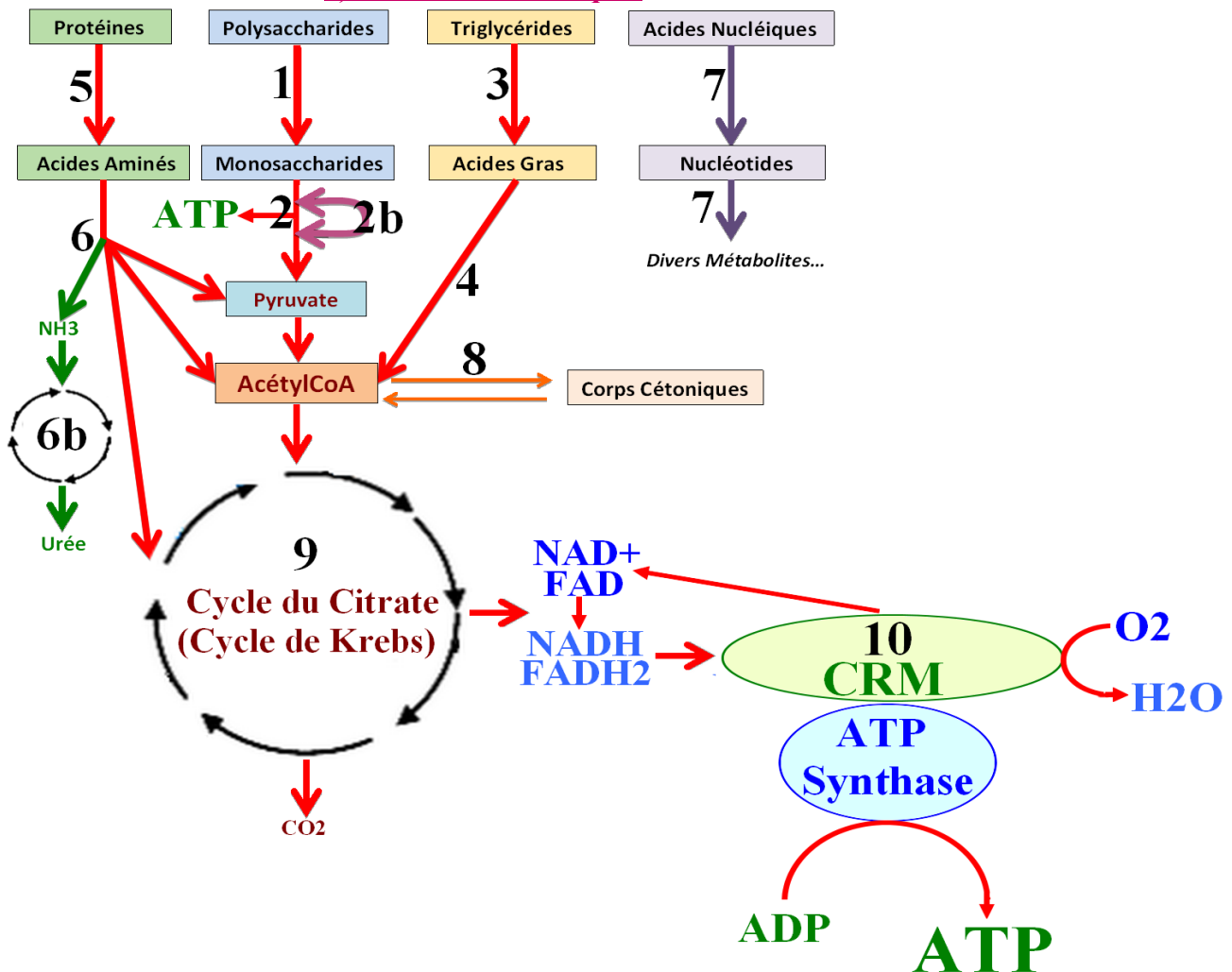
- **La Période Post Prandiale (PP)** : **jusqu'à 5 à 8h** après la dernière prise alimentaire
→ L'organisme doit gérer l'afflux important de molécules d'origine alimentaire.
- **La Période Post Absorptive (PA)** : **de 8h à 16h** après la dernière prise alimentaire
→ A distance de la prise alimentaire, l'organisme vit sur ses réserves.
- **Le Jeûne** : **au delà de 16h** après la dernière prise alimentaire
→ Etat pathologique dans lequel les réserves de l'organisme commencent à s'épuiser.

II- Vue globale sur le Métabolisme



1) Catabolisme

a) Les voies cataboliques



1. Voie de la Glycogénolyse

Rôle : Dégradation du **Glycogène** en **Glucose** (ou en **Glucose-6-Phosphate**) pour répondre aux besoins énergétiques de l'organisme (*Glucose = substrat énergétique*).

Commentaires : Chez l'Homme, la seule forme de stockage des glucides est le **Glycogène** (polysaccharide formé de plusieurs unités Glucose). On le trouve surtout dans le **foie** et les **muscles squelettiques**.

2. Voie de la Glycolyse

Rôle : Dégradation des **Monosaccharides** (Glucose surtout mais aussi Fructose, Galactose et Mannose) en **Pyruvate**. Le **Pyruvate** sera transformé en **Acétyl-Coenzyme A (AcétylCoA)**, une molécule dont la dégradation sera responsable de la production d'ATP.

Commentaires :

- Les substrats de la Glycolyse sont surtout le **Glucose** issu des réserves cellulaires de **Glycogène** ou les **monosaccharides (Glucose, Fructose,...)** issus de l'alimentation.
- Il y a **production directe de 2 ATP** par la Glycolyse.
- La Glycolyse se déroule dans **tous les organes**.
- La Glycolyse est une voie **amphibolique** : elle participe au **catabolisme** et à l'**anabolisme**

2bis. Voie des Pentoses Phosphates

Rôle : Cette voie a pour substrats des **intermédiaires de la Glycolyse** qui quittent la voie et sont détournés vers la **voie des Pentoses Phosphates** afin de satisfaire **2 besoins** : la **production d'une molécule essentielle à l'Anabolisme (le NADPH)** et la **production de Ribose (pour la synthèse des Nucléotides)**.

Commentaires :

- La Voie des Pentoses Phosphates n'est toutefois **pas** une voie catabolique.
- La Voie des Pentoses Phosphates se déroule dans **tous les organes**.

3. Voie de la Lipolyse

Rôle : Dégradation des **Triglycérides (TriAcyGlycérol)** en **3 Acides Gras** et **1 Glycérol** pour répondre aux **besoins énergétiques** de l'organisme (**AG= substrats énergétiques**).

Commentaire : Chez l'homme, les **Acides Gras** sont stockés sous forme de **Triglycérides** principalement dans le **tissu adipeux**.

4. Voie de la β -Oxydation

Rôle : Dégradation des **Acides Gras** en **AcétylCoA**. L'**AcétylCoA** est une molécule dont la dégradation sera responsable de la production d'ATP.

Commentaires :

- Les substrats de la β -Oxydation sont les **Acides Gras** issus des stocks de **Triglycérides** du **tissu adipeux** ou de l'alimentation.
- **La plupart des cellules** utilisent les Acides Gras comme substrat énergétique **sauf le cerveau et les globules rouges**.

5. Protéolyse

Rôle : Dégradation des **Protéines** en **Acides Aminés** pour répondre à des besoins **énergétiques particuliers** : la **Protéolyse** a lieu lorsque les **stocks de Glucides** et de **Lipides** sont **insuffisants (jeûne prolongé)**.

Commentaires :

- La **Protéolyse** se déroule dans **la plupart des organes** mais surtout dans les **muscles**
- La **Protéolyse** est un phénomène qui n'a pas pour unique but de produire des substrats **énergétiques**. *Elles se fait de manière permanente et est contrôlée dans toutes les cellules à des fins de régulations, de recyclage des protéines, de défense,...*
- La **Protéolyse** se fait en général grâce à des **enzymes** nommées **Protéases**

6. Dégradation des Acides Aminés

Rôle : Dégradation des **Acides Aminés** en **Pyruvate**, **AcétylCoA** ou **intermédiaires du Cycle de Krebs**. La dégradation de ces molécules sera responsable de la production d'ATP.

Commentaires : Les substrats sont les **Acides Aminés** issus de la **Protéolyse** dans **la plupart des organes** (*en cas de jeûne prolongé*) ou des **Protéines** de l'alimentation (*en cas d'excès*).

6bis. Cycle de l'Urée ou Uréogénèse

Rôle : Contrairement aux **Lipides** et aux **Glucides**, les **Acides Aminés** possèdent dans leur structure de l'**Azote (N)**. La **dégradation des Acides Aminés** libère cet **Azote** sous forme d'**Ammoniac (NH₃)**, une molécule toxique. Le **Cycle de l'Urée** ou **Uréogénèse** se déroule **dans le foie** et permet de neutraliser l'**Ammoniac** toxique en le transformant un **Urée non toxique** qui sera **libéré dans le sang** puis **éliminé par les reins (dans l'urine)**.

7. Dégradation des Acides Nucléiques et des Nucléotides

La dégradation des Acides Nucléiques et des Nucléotides est hors programme de biochimie en PAES. Nous dirons simplement que les Acides Nucléiques des cellules sont dégradées en Nucléotides par des enzymes de type Nucléases et que les Nucléotides sont ensuite dégradés par des voies particulières en molécules capables de produire de l'énergie ou non.

8. Cétogénèse et Cétolyse

Rôle : En condition de jeûne, le **foie** transforme des **Acides Gras** et certains **Acides Aminés** en de petites molécules nommées **Corps Cétonique (Cétogénèse)**. Les **Corps Cétoniques** sont **libérés dans le sang** et peuvent être **dégradés (Cétolyse)** par de **très nombreux organes (cerveau, muscles, cœur, Reins...)** à l'**exception du foie lui-même**, pour produire de l'**AcétylCoA** (molécule dont la dégradation sera responsable de la production d'ATP)

9. Le Cycle du Citrate ou Cycle de Krebs

Rôle : Dégrader le groupement Acétyl de l'**AcétylCoA** fourni par la **dégradation des monosaccharides (Glycolyse)**, des **Acides Gras (b-oxdyation)/Corps Cétonique (Cétolyse)**, de certains **Acides Aminés** en **2 molécules de CO₂**.

La **dégradation de l'AcétylCoA** par le **Cycle de Krebs** a pour but de **réduire 2 molécules (apport d'électrons)**: le **NAD⁺** et le **FAD** (formes oxydées) en **NADH** et **FADH₂** (formes réduites). Ces **2 molécules réduites** seront **ré-oxydés (perte d'électrons)** par la **Chaîne Respiratoire Mitochondriale (CRM)** afin de fournir l'énergie nécessaire à la **synthèse de l'ATP**.

Commentaires : Le catabolisme des **Glucides**, des **Lipides** et des **Protides (certains AA)** converge vers le **Cycle de Krebs**. La porte d'entrée principale dans le cycle est l'**AcétylCoA** mais il est possible d'entrer dans le cycle « en cours de route », au niveau des **intermédiaires du cycle de Krebs** (c'est le cas lors de la dégradation de certains AA ou de certains AG).

10. La Chaîne Respiratoire Mitochondriale (CRM) et ATP Synthase

Rôle et Mécanisme : Les molécules réduites **NADH** et **FADH₂** fournies par le **Cycle de Krebs** sont **ré-oxydées** par la **CRM** en **NAD⁺** et **FAD** (perte d'électrons). Les **électrons** cédés par le **NADH** et le **FADH₂** sont transmis à la **CRM**.

Les **électrons** vont transiter au sein de la **CRM** qui va, *in fine*, les transmettre au **dioxygène O₂** qui va alors être **réduit en eau H₂O**.

Mais l'intérêt principal de la CRM n'est pas de réduire l'O₂ en H₂O...

Le transit des électrons au sein **CRM** libère de l'**énergie**. Cette **énergie** sera utilisée par un complexe enzymatique à proximité de la **CRM** : l'**ATP Synthase**.

L'**ATP Synthase** utilise l'énergie fournie par le **déplacement des électrons le long de la CRM** pour **phosphoryler** des molécules d'**ADP** en **ATP** (ajout d'un phosphate sur l'ADP).

Bilan : En somme, on a **oxydé** les molécules **NADH** et **FADH₂** pour produire de l'énergie utilisée pour **phosphoryler** l'**ADP** en **ATP** : c'est la **Phosphorylation Oxydative**.

Commentaires : Le mécanisme de la CRM est ici simplifié à l'extrême. Seules les notions essentielles à sa compréhension générale sont évoquées. Chaque chose en son temps... ☺

b) Catabolisme et O₂

La **dégradation des Acides Gras (β-Oxydation)**, du **Glucose et autres monosaccharides (Glycolyse)** et des **Acides Aminés** alimente le **Cycle de Krebs** qui permet à la **CRM** de fonctionner pour synthétiser de l'ATP grâce à l'**ATP Synthase**.

La **CRM** ne fonctionne qu'en **présence d'O₂** (accepteur final des électrons dans la CRM) : c'est à dire en **condition aérobie** (=présence d'O₂).

En **condition anaérobie** (=absence d'O₂), la **CRM** ne fonctionne plus : les voies cataboliques sont alors **inutiles** car elles ne produisent plus d'ATP.

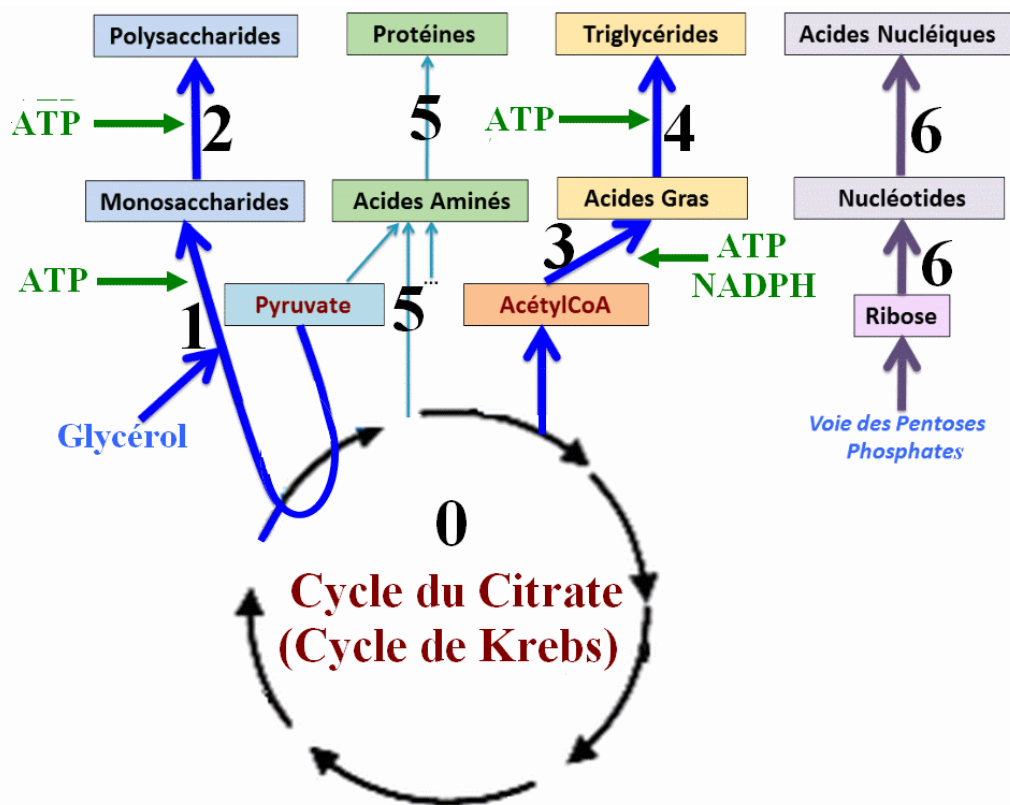
→ Les cellules manquent d'énergie nécessaire à leur survie.



Une seule voie métabolique permet cependant d'assurer une **production d'ATP indépendamment de la CRM/ATP Synthase et de l'O₂** : la **Glycolyse**.

→ **Glycolyse** = seule voie capable de produire de l'énergie en **condition anaérobie** (effort, ischémie, ...), grâce à un mécanisme de **fermentation lactique** du Pyruvate.

2) Anabolisme



0. Le Cycle du Citrate ou Cycle de Krebs

Le **Cycle de Krebs** n'est pas une voie anabolique mais la plupart des voies anaboliques ont pour point de départ des **intermédiaires du Cycle de Krebs**.

→ Le Cycle de Krebs est la **plaque tournante** du métabolisme

1. Néoglucogénèse ou Gluconéogénèse

Rôle : Biosynthèse de **Glucose** à partir de **composés non glucidiques** donnant du **Pyruvate** (Lactate, certains Acides Aminés) ou des **intermédiaires du Cycle de Krebs** (certains Acides Aminés et certains Acides Gras) et du **Glycérol** pour répondre aux besoins énergétiques de l'organisme lorsque les **réserves de Glycogène** commencent à s'épuiser.

Commentaires : La Néoglucogénèse se fait surtout **dans le foie et le rein**.

2. Glycogénogénèse

Rôle : Biosynthèse de **Glycogène** à partir de **Glucose** (surtout) afin de constituer des réserves de **Glucides** dans les cellules en cas d'apport important de **Glucose**.

Commentaires : La **Glycogénogénèse** se fait surtout **dans le foie et les muscles**.

3. Lipogénèse ou Biosynthèse des Acides Gras

Rôle : Biosynthèse d'**Acides Gras** à partir de **Glucose** (et **certains Acides Aminés**).

Commentaires :

- En cas d'apport important de **Glucides** surtout, ces derniers sont d'abord **stockés sous forme de Glycogène**. Lorsque la capacité maximale de stockage sous forme de **Glycogène** est atteinte, les **Glucides** sont convertis en **Acides Gras** qui seront eux même **stockés sous forme de Triglycérides dans le Tissu Adipeux**.
- Le métabolite de départ est un **intermédiaire du Cycle de Krebs (Citrates)**. Il peut être détourné du cycle puis redonner de l'**AcétylCoA**, substrat de la **Lipogénèse**.
- La **Lipogénèse** se fait surtout **dans le Foie, le Cerveau, la Glande Mammaire, le Tissu Adipeux**.
- La **Lipogénèse** nécessite la présence de **NADPH** pour les **réactions de réductions**.

4. Biosynthèse des Triglycérides

Rôle : Biosynthèse des **Triglycérides** à partir d'**1 Glycérol** et de **3 Acides Gras** afin de constituer des réserves de **Lipides** dans les cellules du **Tissu Adipeux** surtout.

Commentaires : Les **substrats** sont des **Acides Gras** provenant de l'**alimentation (exogènes)** ou de la **Lipogénèse (endogènes)**

5. Biosynthèse des Acides Aminés et des Protéines

Les voies de biosynthèses des Acides aminés non essentiels (que le corps que synthétiser) ne seront pas étudiées en Biochimie de PAES. Les précurseurs sont des intermédiaires du cycle de Krebs (ou de la Glycolyse). La synthèse des protéines est au programme de biologie moléculaire. Elle se fait grâce à la transcription de l'ADN en ARNm puis grâce à la traduction des ARNm en protéines.

6. Biosynthèse des Nucléotides et des Acides Nucléiques

Le **Ribose**, composant des **Nucléotides**, est fourni par la **Voie des Pentoses Phosphates**.

Les voies de biosynthèses complètes des Nucléotides (synthèse des bases azotées, assemblage des nucléotides, ...) sont complexes et ne sont pas au programme de biochimie de PAES.

La synthèse des Acides Nucléiques est au programme de biologie moléculaire, elle se fait lors de la division cellulaire (réplication de l'ADN) ou de la transcription (de l'ARNm) par des ADN ou ARN polymérases...

Le cycle de Krebs (CK) ou cycle du citrate

Le cycle de Krebs est une voie métabolique se déroulant en **8 étapes** et ayant pour but la **dégradation du groupement Acétyl de l'AcétylCoA en deux CO₂**. Il permet également de produire du **NADH** et du **FADH₂** dont la réoxydation par la CRM sera responsable de la production d'**ATP**.

Il est le **point d'arrivée** de nombreuses **voies cataboliques** et le **point de départ** de nombreuses **voies anaboliques**.

I- Le lieu de la réaction :

Le cycle de Krebs se déroule dans les **mitochondries**. Celles-ci se trouvent dans **quasiment** toutes les cellules de notre corps. Elles sont constituées d'une double membrane :

- la **membrane externe** est très poreuse. Un pore est un canal par lequel les molécules suffisamment petites peuvent entrer. Aucune sélection (à part de taille) n'est faite.
→ On dit que la membrane externe est **perméable** et **peu sélective**.
- la **membrane interne** comporte de nombreux transporteurs (que vous reverrez au cours du semestre). Contrairement aux pores, ces transporteurs sélectionnent les molécules selon certaines affinités.
→ On dit que la membrane interne est **imperméable** et **très sélective**.

Les mitochondries sont le lieu de **production d'énergie** des cellules. Le cycle de Krebs, se déroulant dans celles-ci est donc très dépendant du niveau énergétique des cellules.

II- **Petits rappels :**

Pour effectuer une réaction :

- 1) on prend un (ou plusieurs) **substrat(s)**
- 2) on le (les) met en présence d'une **enzyme**
- 3) on obtient un (ou plusieurs) **produit(s)**

III- **Le cycle :**

1) **Etape préliminaire :**

Comme nous l'avons vu dans la première partie du cours, on peut **entrer dans le CK** par plusieurs endroits. Si on utilise l'entrée **par le pyruvate**, une étape préliminaire est nécessaire. Cette entrée sera principalement utilisée **après la glycolyse** (*voie de dégradation du glucose*), et plus rarement après la **dégradation de certains Acides Aminés**. La réaction préliminaire a pour but de **transformer le pyruvate en acétyl CoA** (substrat de la première réaction du CK).

Cette réaction est assez complexe car elle se fait grâce à un **complexe enzymatique** comportant **3 enzymes** ainsi que des **coenzymes** (c'est pourquoi nous ne l'étudierons pas en détail ici). Il faut cependant retenir le principal.

Attention : Cette réaction ne fait toutefois pas partie du CK à proprement parlé

- C'est une réaction **IRREVERSIBLE**.
- Le *substrat* est le **pyruvate** issu de la glycolyse ou de la dégradation de certains acides aminés. Il traverse la paroi de la mitochondrie (grâce à des transporteurs) et subit alors une **décarboxylation oxydative**.
- Le *complexe enzymatique* se nomme « **complexe pyruvate déshydrogénase** »
- Le *produit* est l'**Acétyl CoA** qui, lui, entrera dans le cycle de Krebs. Du **CO₂** va être libéré au cours de la réaction : d'où le nom de la réaction, **décarboxylation oxydative**.

Précision : Pour que le complexe enzymatique fonctionne, des coenzymes sont nécessaires. Les coenzymes (vous le reverrez en enzymologie) sont des molécules nécessaires au fonctionnement de certaines enzymes. Les plus importants ici sont :

- Le **NAD⁺** qui sera réduit en **NADH** : c'est grâce à ce dernier que de l'ATP sera produit.
- Le **CoA-SH** (coenzyme A libre), qui, avec le pyruvate, vont former l'**Acétyl CoA**.
- D'autres coenzymes sont impliqués dans la réaction...



2) Etape n°1 :

- **IRREVERSIBLE**
- ΔG^{0} très négatif \rightarrow réaction très exergonique
- *Substrats* : Oxalo acétate – Acétyl-CoA – H₂O
- *Enzyme* : Citrate synthase (= synthétise le citrate ☺)
- *Produit* : Citrate \rightarrow il comporte 6 atomes de carbone, 3 fonctions carboxyles et une fonction hydroxyle (OH)

Précision :

- Il y, au cours de cette réaction, la rupture d'une liaison Thio-ester, « liaison HPE », qui libère un coenzyme A libre (CoA-SH) ainsi que de l'énergie.
- Il existe, dans chaque voie, des régulations qui permettent de bloquer ou d'activer la voie en question.
Ici : /!\ Point de régulation du CK /!\



3) Etape n°2 :

- **REVERSIBLE**
- ΔG^{0} faiblement positif (et proche de 0) \rightarrow réaction faiblement endergonique
- *Substrat* : Citrate
- *Enzyme* : Aconitase
- *Produit* : Isocitrate \rightarrow il a toujours 6 carbones, 3 fonctions carboxyle et un OH mais ce dernier « s'est déplacé » dans la molécule.



4) Etape n°3 :

- **IRREVERSIBLE**
- ΔG^{0} très négatif \rightarrow réaction très exergonique
- *Substrat* : Isocitrate
- *Enzyme* : Isocitrate déshydrogénase (=Isocitrate DH)
- *Produit* : α -cétoglutarate \rightarrow 5 carbones, 2 carboxyles et 1 cétone

Précision :

- Cette réaction est une **décarboxylation oxydative** : un 1^{er} CO₂ est libéré et un 1^{er} NAD⁺ est réduit en NADH grâce au cycle.
- Ici : /!\ point de régulation principal du CK /!\
- Un fort niveau énergétique de la cellule **inhibe** l'Isocitrate DH. Pour éviter que le citrate s'accumule dans la mitochondrie, il est détourné du cycle de Krebs et sort dans le cytoplasme pour être le précurseur de la lipogénèse.



5) Etape n°4 :

- **IRREVERSIBLE**
- ΔG° très négatif \rightarrow réaction très exergonique
- *Substrat* : α -cétoglutarate
- *Enzyme* : α -cétoglutarate DH. C'est un complexe enzymatique semblable au pyruvate DH.
- *Produit* : Succinyl CoA \rightarrow 4 carbones, 1 fonction carboxyle et 1 fonction Thio-ester (riche en énergie) permettant de relier un CoA au résidu Succinyl.

Précision :

- Le Succinyl CoA et l' α -cétoglutarate sont des **carrefours métaboliques** : ces molécules font le lien entre le cycle de Krebs et d'autres voies.
- Durant cette réaction il y a:
 - Consommation d'un CoA-SH
 - Production d'un 2^{ème} NADH (donc réduction d'un NAD⁺)
 - Libération d'un 2^{ème} CO₂.
- **/!\ Point de régulation du CK /!**

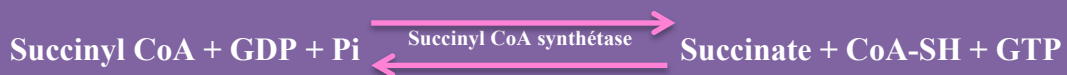


6) Etape n°5 :

- **REVERSIBLE**
- ΔG° faiblement négatif (proche de 0) \rightarrow réaction faiblement exergonique
- *Substrat* : Succinyl CoA
- *Enzyme* : Succinyl CoA Synthétase (= synthétise le succinyl CoA. Eh oui, la réaction est réversible, le nom est donc plus logique pour l'autre sens de la réaction mais pourtant c'est le même dans les deux sens!)
- *Produit* : Succinate \rightarrow 4 carbones, 2 fonctions carboxyles.

Précision :

- Lors de cette réaction, un GTP va se former. **Qu'est-ce que c'est qu'un GTP ?** Un GTP est un équivalent de l'ATP. Ce GTP va d'ailleurs très vite subir une réaction afin de former un ATP, donc de l'énergie (puisque c'est le but du CK, ne l'oubliez pas !). Pour former ce GTP on ajoute un Pi (= phosphate inorganique) au GDP.
- Un CoA-SH est également libéré lors de cette réaction : il y a eu **rupture de la liaison Thio-ester**.



7) Etape n°6 :

- **REVERSIBLE**
- $\Delta G^{\circ} = 0$
- *Substrat* : Succinate

- *Enzyme* : **Succinate DH**. C'est la seule enzyme du cycle de Krebs qui est associée à la membrane interne, toutes les autres se situent dans la matrice mitochondriale. En effet, cette enzyme fait également partie de la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM).
- *Produit* : **Fumarate** → 4 carbones, 2 fonctions carboxyles et une double liaison.

Précision :

- Un **FAD** est réduit en **FADH₂**.



8) Etape n°7 :

- **REVERSIBLE**
- $\Delta G'^0$ faiblement négatif (proche de 0) → réaction faiblement exergonique
- *Substrat* : **Fumarate**
- *Enzyme* : **Fumarase**
- *Produit* : **Malate** → 4 carbones, 2 fonctions carboxyles, 1 fonction hydroxyle.

Précision : Pour passer du Fumarate au Malate, on a ajouté une molécule d'H₂O.

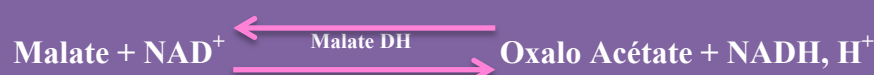


9) Etape n°8 :

- **REVERSIBLE**
- $\Delta G'^0$ positif → réaction endergonique
- *Substrat* : **Malate**
- *Enzyme* : **Malate DH**
- *Produit* : **Oxalo Acétate** → 4 carbones, 2 fonctions carboxyles, 1 fonction cétone.

Précision :

- Un 3^{ème} **NAD⁺** est réduit en **NADH**.
- Cette réaction est très particulière : elle est **très endergonique** : $\Delta G'^0 \gg \gg 0$
 L'**équilibre de la réaction** est donc largement en faveur du **Malate** et la concentration cellulaire d'**Oxalo-Acétate** est **très faible**
 Mais dans les conditions du cycle de Krebs, l'**Oxalo-Acétate** est subit très rapidement l'action de la citrate synthase (étape 1 du CK) qui catalyse une réaction **très exergonique** : $\Delta G'^0 \ll \ll 0$.
 → Afin de maintenir l'équilibre de la réaction : l'**Oxalo-Acétate** est tout de même produit mais en **très faibles quantités** (*néanmoins suffisantes pour le déroulement du cycle*).



IV- Bilan du CK et bilan en ATP :

1) Bilan du CK :

Le bilan d'une voie métabolique est très important. On utilise la stœchiométrie pour l'établir : il faut que tous les équilibres (en charge, en nombre d'atomes, ...) soient respectés.



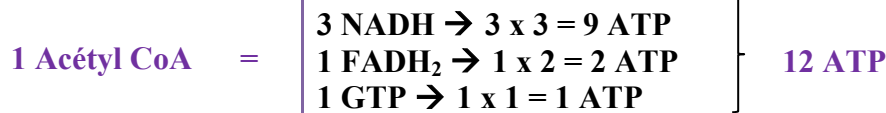
2) Bilan en ATP:

Il faut savoir que :

- Un **NADH**, après être passé dans la CRM permet à l'ATP synthase de produire **3 ATP**.
- Un **FADH₂**, après être passé dans la CRM permet à l'ATP synthase de produire **2 ATP**.
- Un **GTP** permettra de former **1 ATP** (indépendamment de la CRM).



Dans le cycle de Krebs, si vous reprenez les réactions une par une vous obtenez pour un Acétyl CoA :

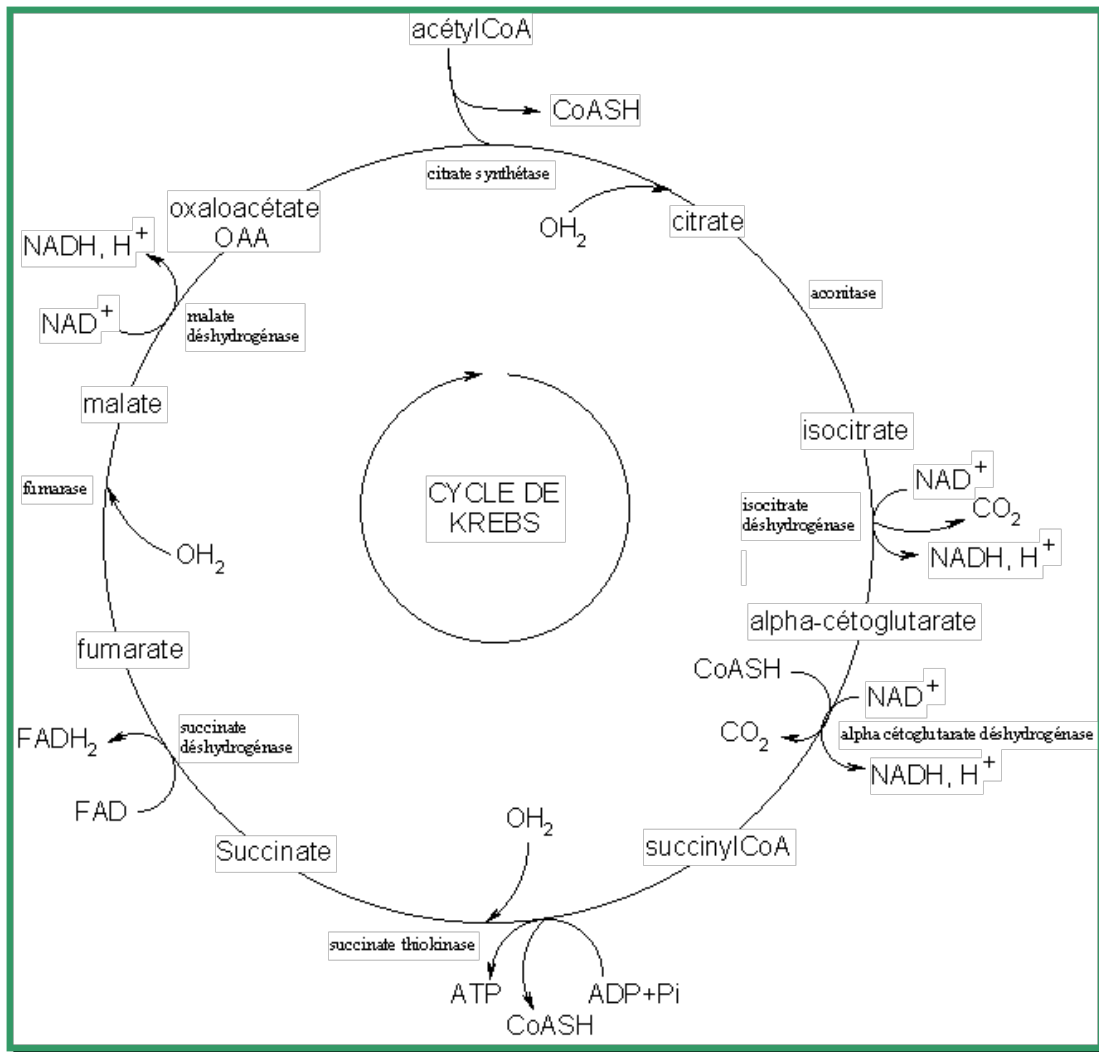


V- Régulation :

- Comme nous l'avons vu au fur et à mesure, il y a **trois points de régulation** :
 - Un au niveau du *citrate synthase* (étape 1)
 - Un au niveau de *l'Isocitrate DH* (étape 3)
 - Un au niveau de *l'alpha-cétoglutarate DH* (étape 4)
- Des rapports NAD^+/NADH et $\text{ADP}/\text{ATP} > 1$ témoignent d'un faible niveau énergétique de la cellule (elle n'a pas suffisamment d'énergie). Il y aura donc **activation** des 3 enzymes clés.
 Des rapports NAD^+/NADH et $\text{ADP}/\text{ATP} < 1$ témoignent d'un fort niveau énergétique de la cellule (elle a suffisamment d'énergie). Il y aura donc **inhibition** des 3 enzymes clés.



- Les **produits des réactions** des 3 enzymes clé sont en général inhibiteurs de la réaction elle-même. *Exemple* : un excès de citrate inhibe la citrate synthase.



VI- Le mot de la fin :

- La boucle est bouclée : l'**Oxalo Acétate** dont on se sert au début, s'est reformé. **Attention** cependant, ce n'est pas exactement le même : lorsque les CO_2 s'en vont, les C qui s'envolent sont des C qui appartiennent à l'oxalo acétate du début. *Ce ne sont donc pas les 4 mêmes C qui sont sur le premier et le dernier oxalo acétate.*
- Il y a encore pour vous quelques petits mystères non résolus autour de ce cycle de Krebs et quelques notions ont été résumés volontairement mais la trame principale y est.
- Le conseil principal que l'on pourrait vous donner pour toutes ces voies métaboliques est de ne pas les apprendre par cœur. Il y a une logique à tout et si vous la comprenez, vous retiendrez bien mieux. Le tout est de *se poser les bonnes questions* :
 - A **quel moment** sommes-nous par rapport au dernier repas ?
 - Donc dans **quel état énergétique** sommes-nous ? Quels sont nos **besoins énergétiques** ?
 - Dans **quel organe** sommes-nous ? (*on ne vous en a pas énormément parlé dans ce cours mais suivant les organes, il se passera des choses un peu différentes*)
- ➔ C'est un *immense puzzle*, dont vous aurez les pièces au fur et à mesure du semestre, le but étant d'avoir fini le puzzle pour décembre ;)