

Année Universitaire 2019-2020

CYCLE DE KREBS
CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE
CYCLE DES ACIDES TRICARBOXYLIQUES

PLAN

I. Introduction

II. Définition du cycle de Krebs

III. Rôles du cycle de Krebs

IV. Les différentes étapes du cycle de Krebs

V. Bilan énergétique

VI. Bilan énergétique de l'oxydation complète d'une molécule de Glucose

VII. Régulation

VIII. Pathologies liées aux déficits du cycle de Krebs.

IX. Conclusion

I. INTRODUCTION

la plupart des cellules eucaryotes sont des organismes aérobies qui oxydent complètement leur substrats énergétique en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, c'est la phase aérobie du catabolisme connue sous le nom de la **respiration cellulaire** .

La respiration cellulaire : Trois principaux stades

- 1) Les molécules énergétiques (glucides; aa; lipides) sont oxydés en **acétyl coA**.
- 2) **Oxydation des gpts acétyl par le cycle de Krebs en CO2 et formation des coenzymes réduits « NADH2, FADH2 ».**
- 3) Les coenzymes réduits sont ensuite reoxydées dans **la chaine respiratoire** en association avec **la phosphorylation oxydative** pour produire de **l'ATP** .

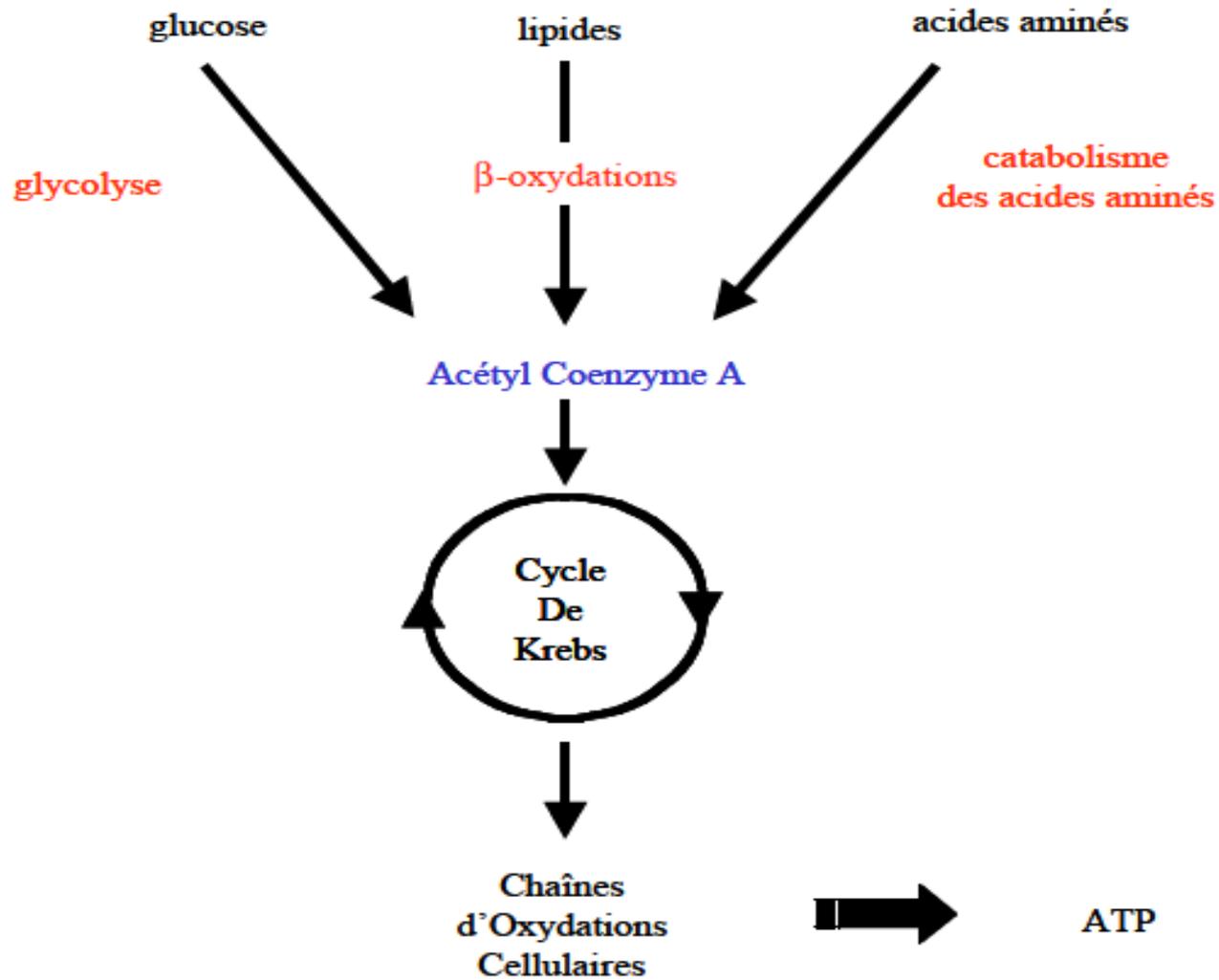


Figure 1 : Le cycle de Krebs est la dernière étape de la dégradation des aliments.

II. DÉFINITION

- le **cycle de Krebs**, également appelé cycle de l'acide citrique ou cycle des acides tricarboxyliques, consiste en une série de réactions biochimiques qui ont pour but de produire des intermédiaires énergétiques qui permettront la fabrication d'ATP dans la chaîne respiratoire.
- Elle représente la **voie unique** du catabolisme **aérobie** qui permet l'oxydation de **l'acétyl coA** provenant « de la **décarboxylation oxydative du pyruvate** ; de la **β oxydation des acides gras** ou de la **dégradation de certains aminoacides** en CO₂ »
- Le cycle se déroule dans la **matrice mitochondriale chez les eucaryotes** en huit réactions enzymatiques dont le point d'entrée est l'acétyl coenzyme A.

HISTORIQUE

Le cycle de Krebs a été élucidé grâce aux travaux de Hans Krebs 1937

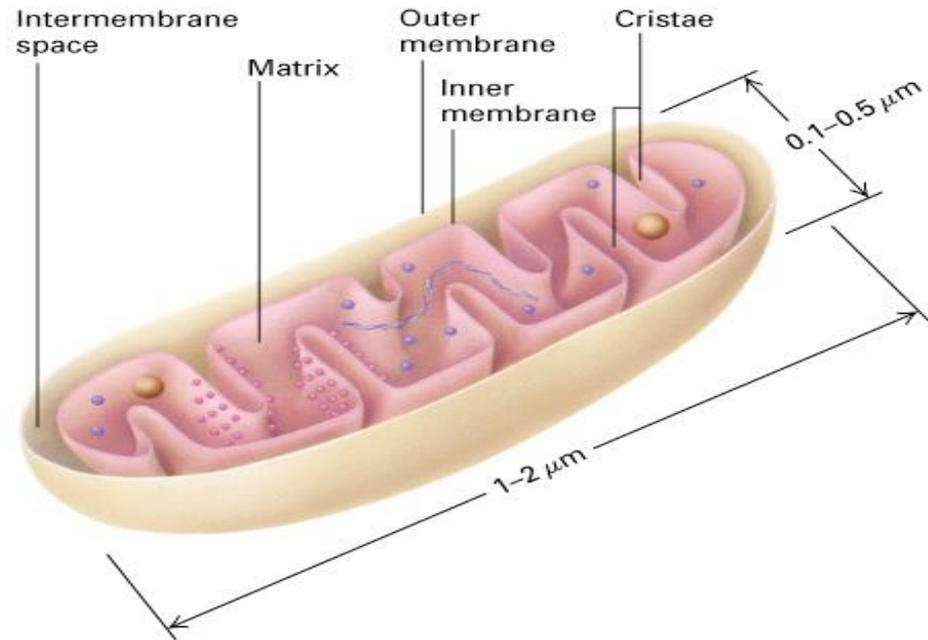
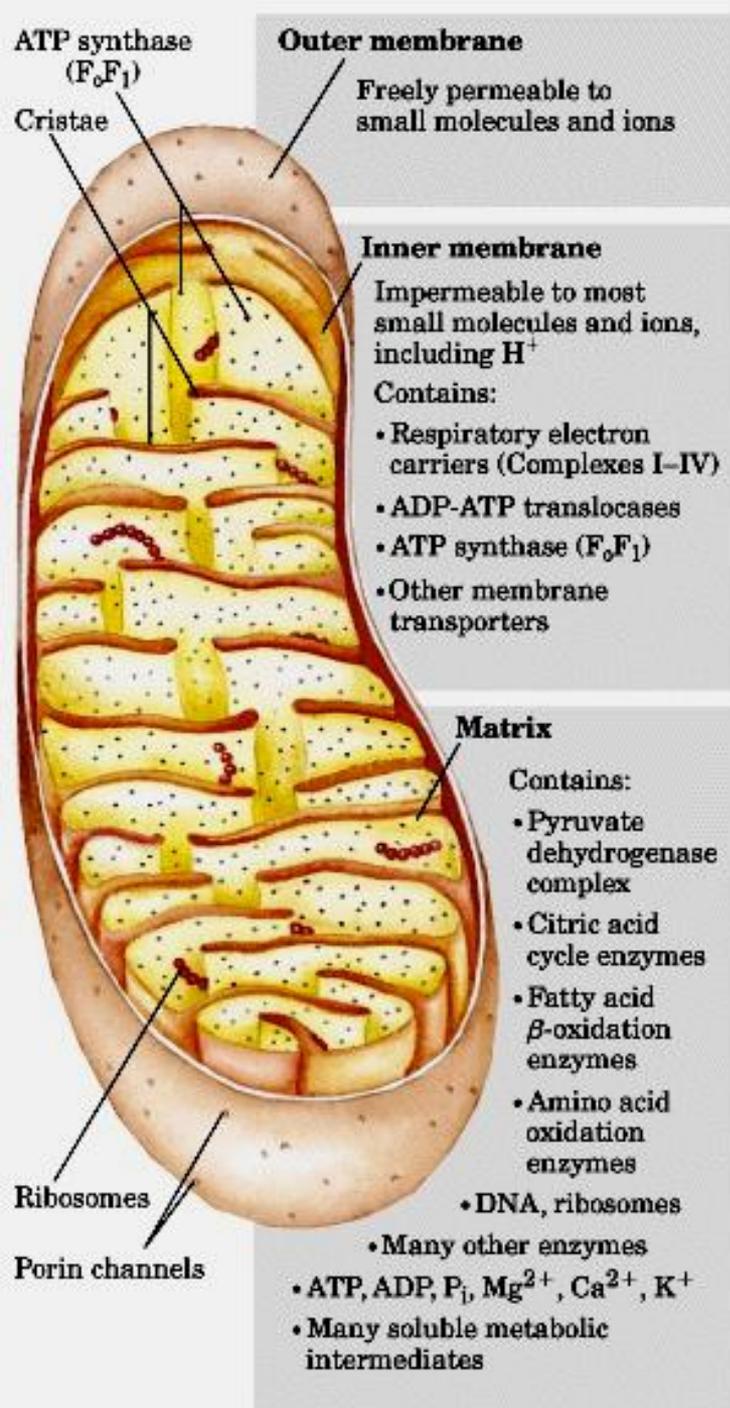
[Krebs H, Johnson WA. The Role of Citric Acid in Intermediate Metabolism in Animal Tissues. Enzymologia 1937 ;4:148-56.]

prix Nobel de médecine en 1953 .



H. Krebs

Les mitochondries ont 2 membranes distinctes

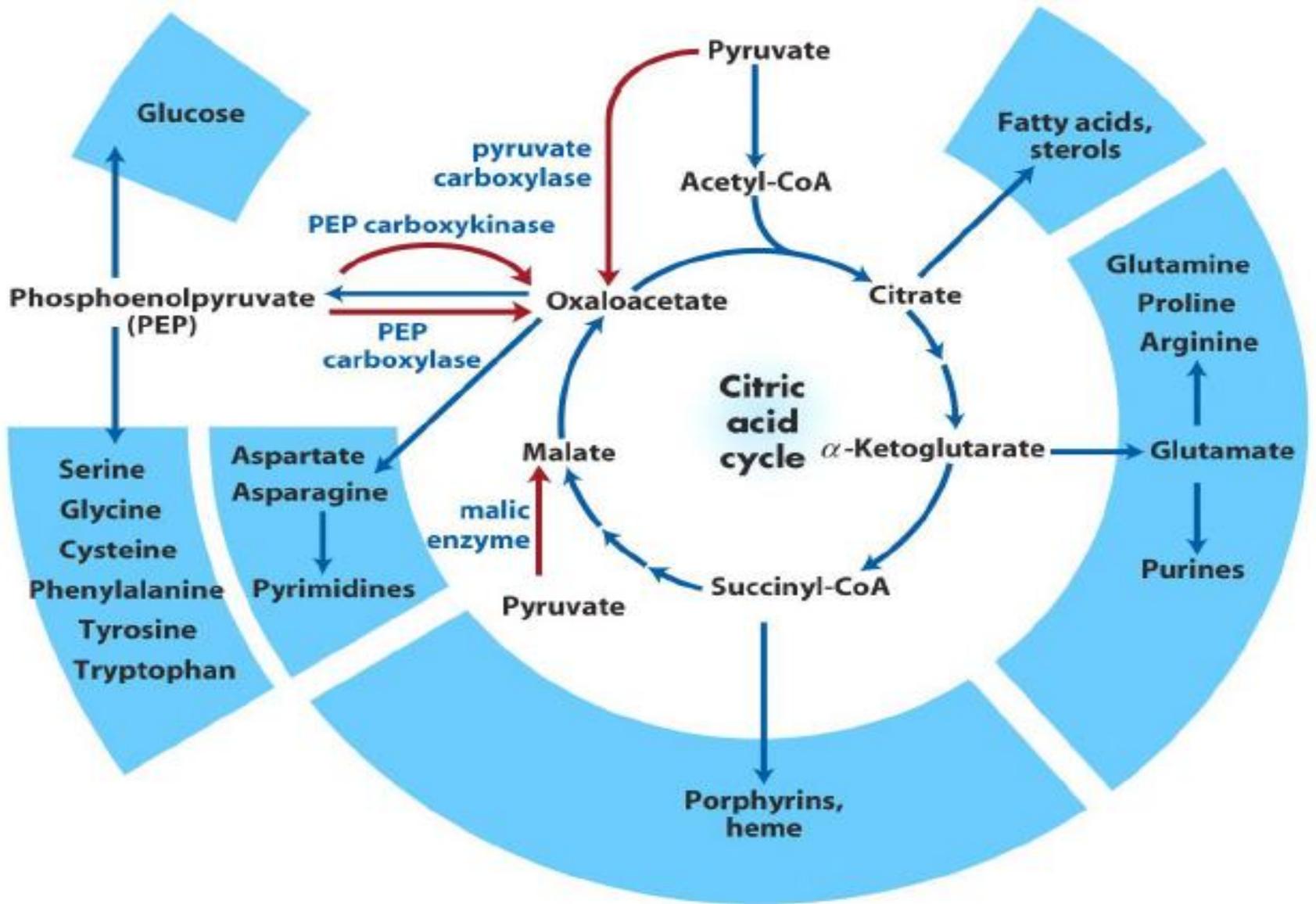


Les procaryotes qui ne possèdent pas de mitochondries contiennent les enzymes du cycle de Krebs dans leur cytosol.

III. Rôles du cycle de Krebs

Double rôle :

- 1) **Production d'énergie** : plus de **90 %** d'énergie produite dans les cellules aérobies provient du cycle de Krebs en relation avec la **chaîne respiratoire mitochondriale**.
- 2) Le cycle fournit également des **intermédiaires** pour les **biosynthèses (Source de précurseurs)**.



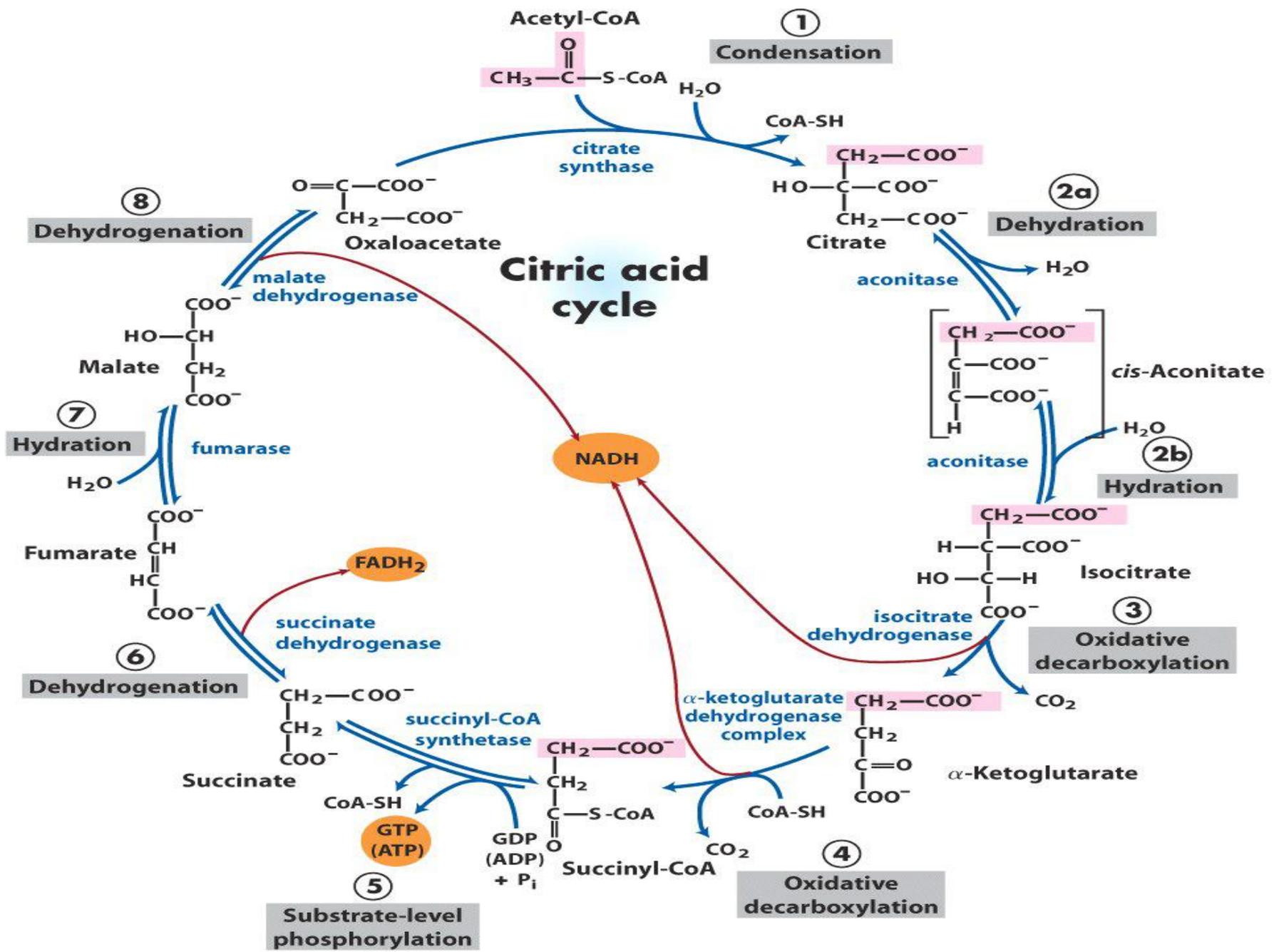


IV. LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU CYCLE DE KREBS



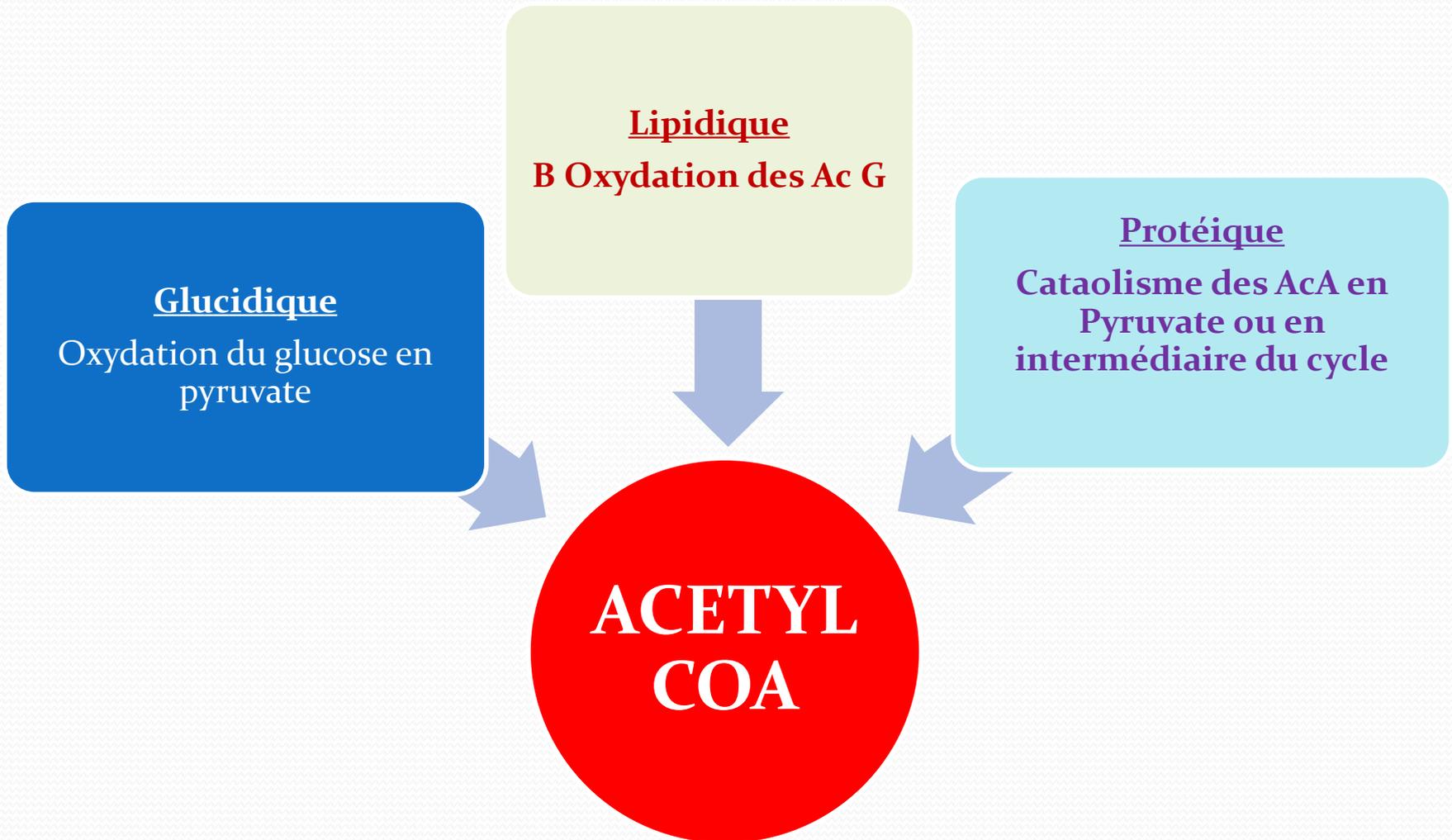
VUE D'ENSEMBLE DU CYCLE DE KREBS

Citric acid cycle



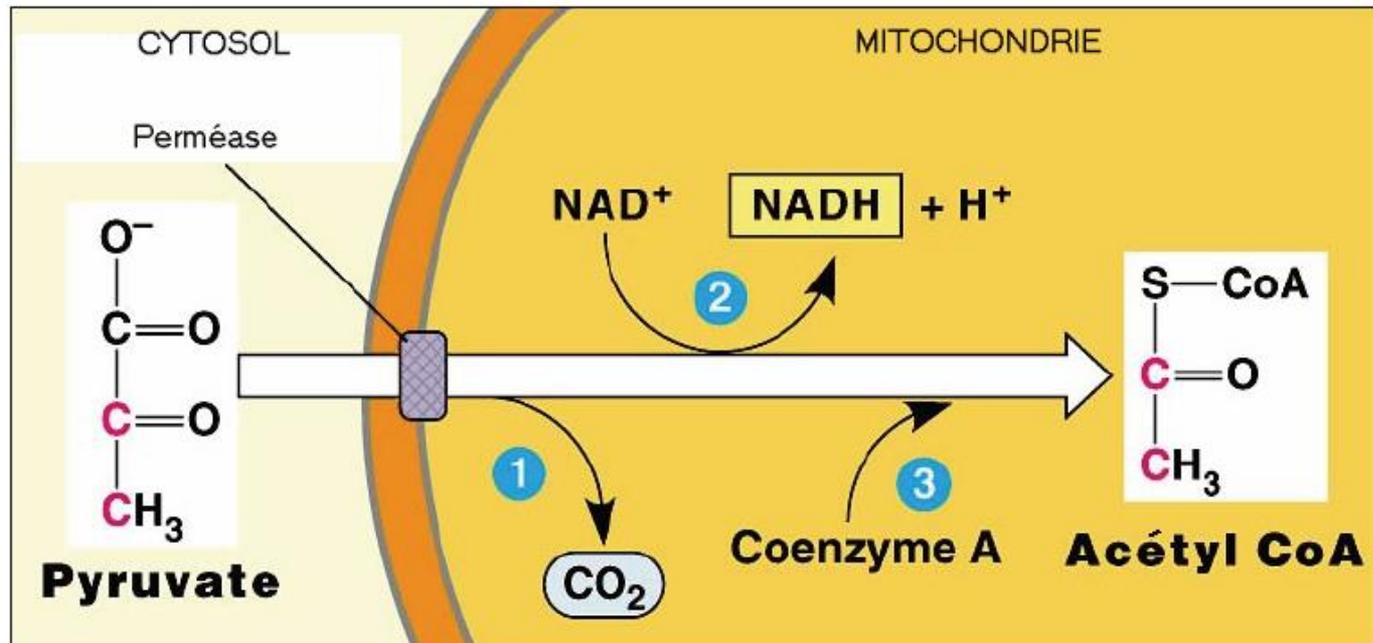
Les Origine de l'acétyl coA :

-----> Triple origine :



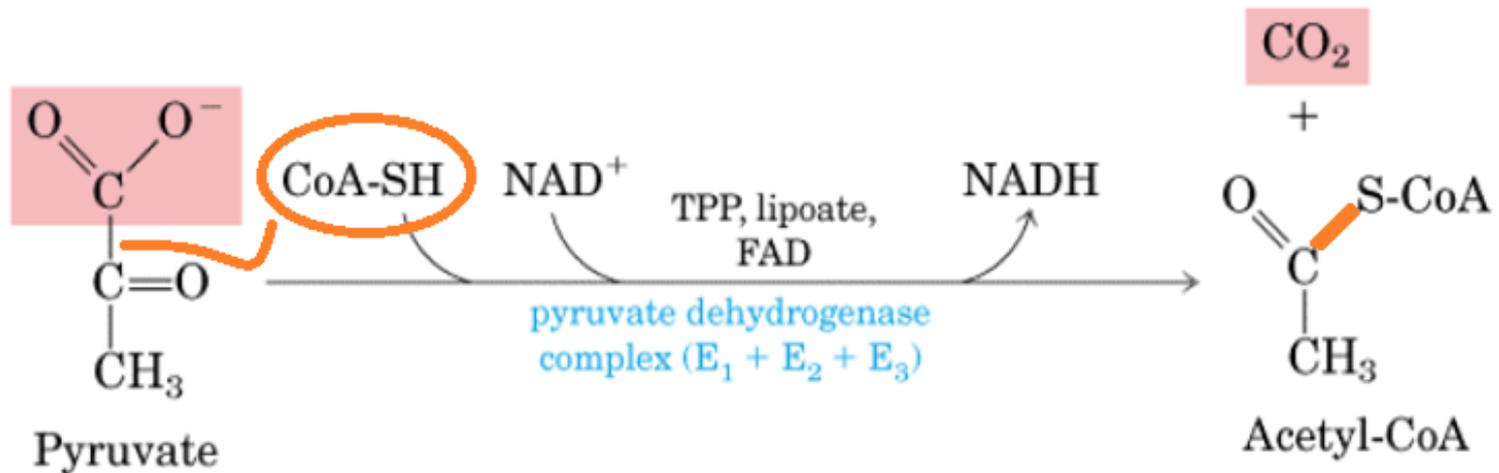
Formation de l'acétyl coA a partir du pyruvate

- Le pyruvate entre dans la mitochondrie grâce à une perméase et un mécanisme de cotransport de protons et de pyruvate.



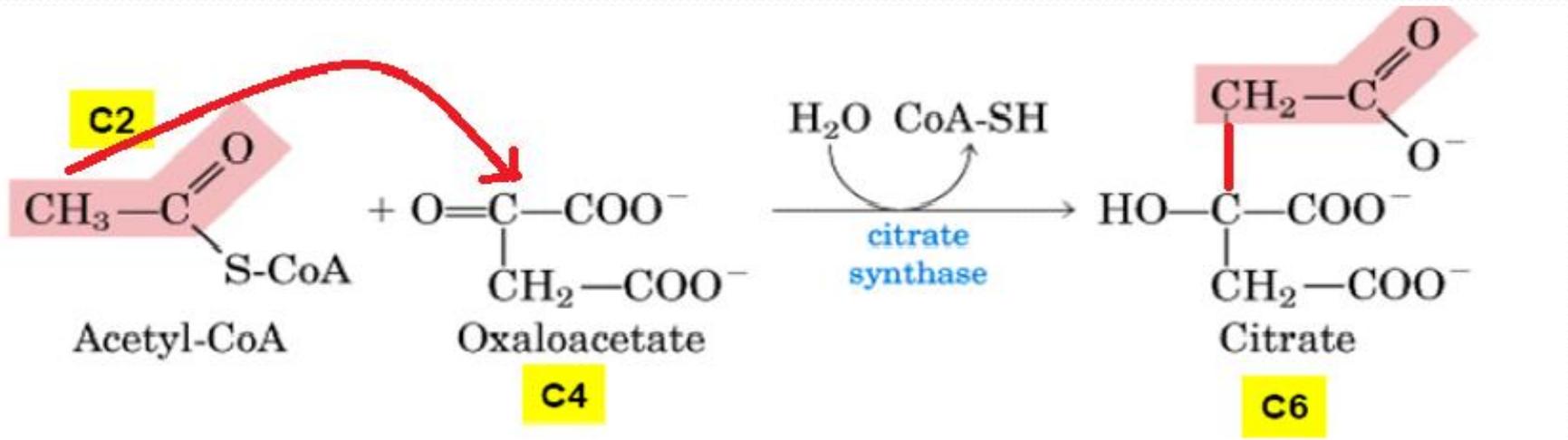
Formation de l'acétyl coA a partir du pyruvate

En condition aérobie : le pyruvate est transformé en acétyl CoA dans la **matrice mitochondriale**.



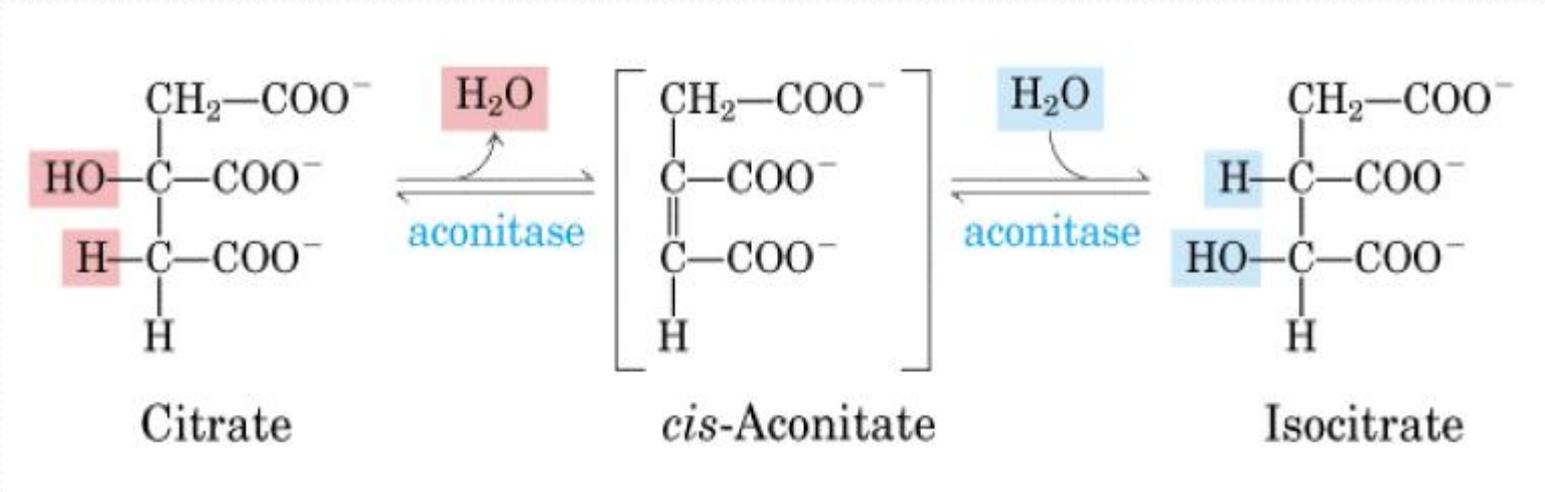
**Décarboxylation oxydative
Irréversible**

Etape 1 : Formation du citrate



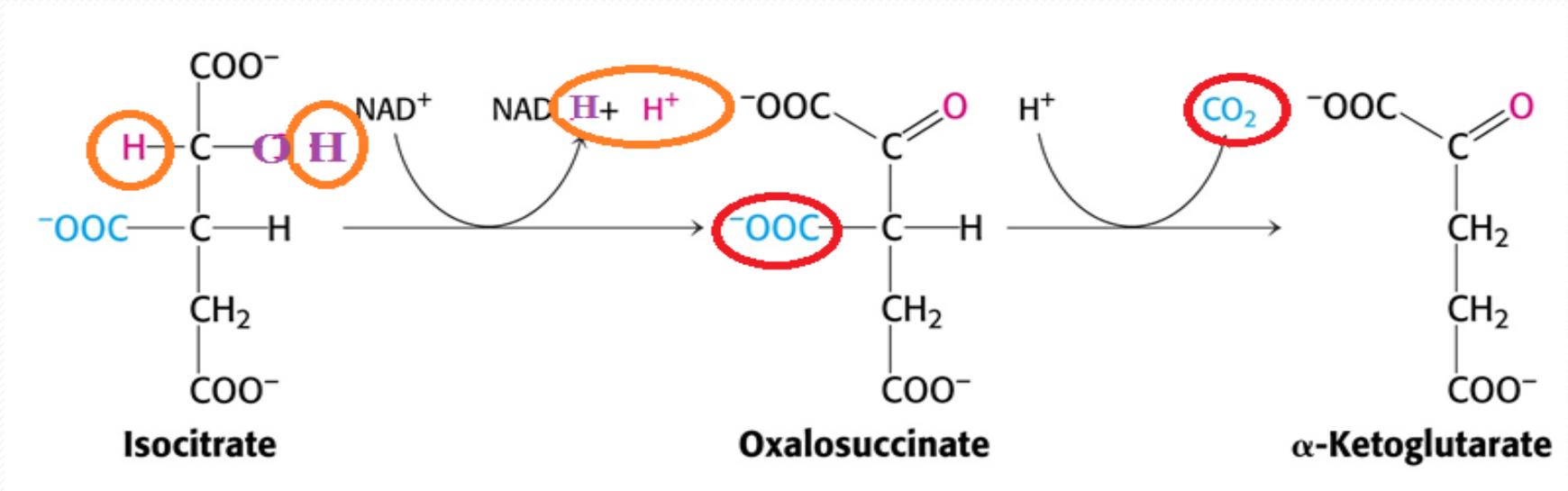
1. C'est une réaction de condensation entre l'acétyl coA et l'Oxaloacétate catalisée par : **citrate synthase**
2. **Irréversible** ; l'une des étapes de régulation du cycle

Etape 2 : Isomérisation du Citrate en Isocitrate



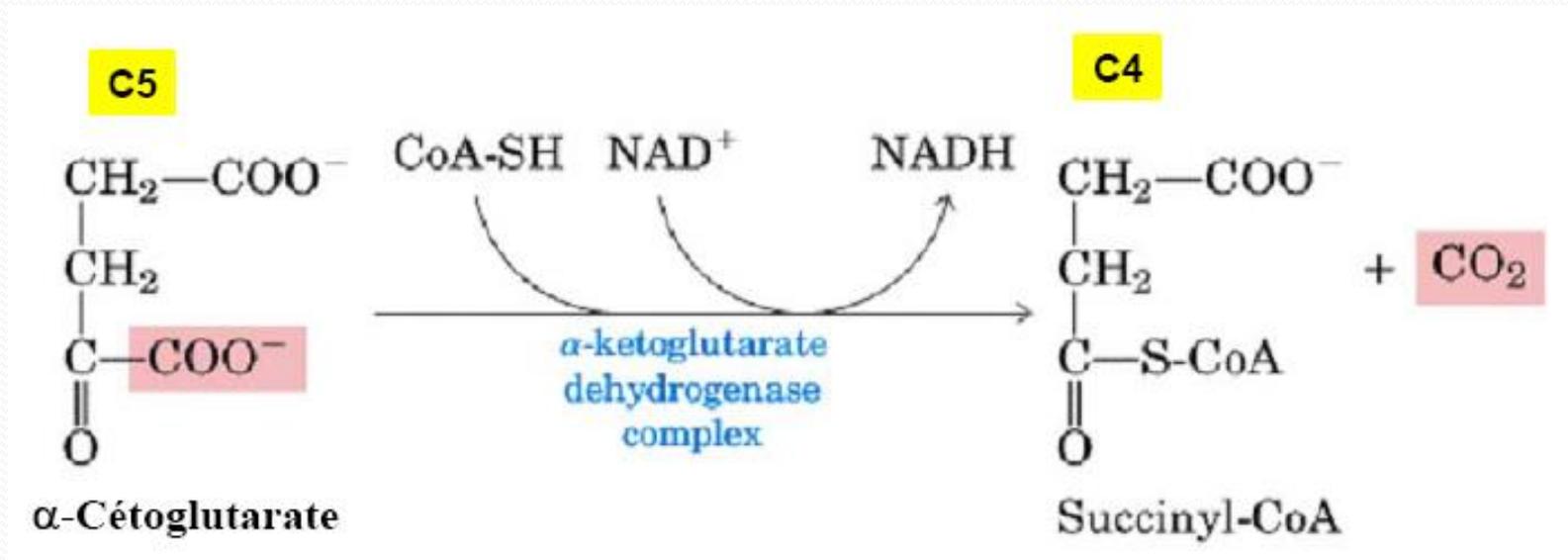
- Le citrate est isomérisé en isocitrate grâce à une isomérase : **Aconitase**.
- C'est une réaction réversible.

Etape 3: Décarboxylation Oxydative de l'Isocitrate en α -Cétoglutarate



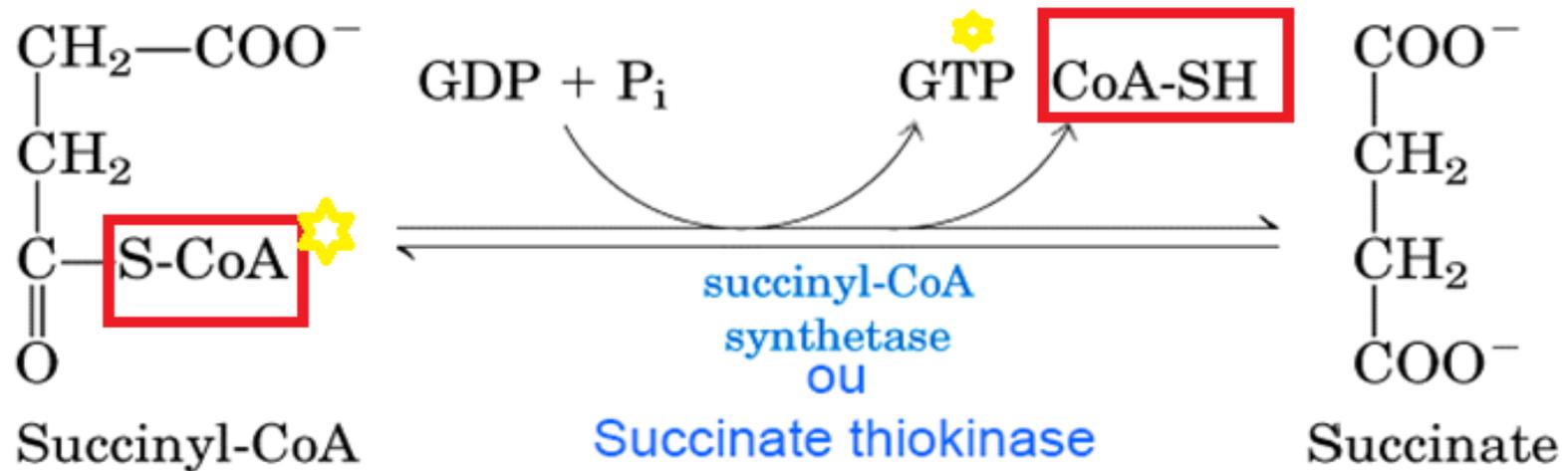
- Réaction irréversible et limitante catalysée par une **déshydrogénase** : **Isocitrate déshydrogénase** à coenzyme NAD

Etape 4 : décarboxylation oxydative de l' α céto glutarte en succinyl -coA



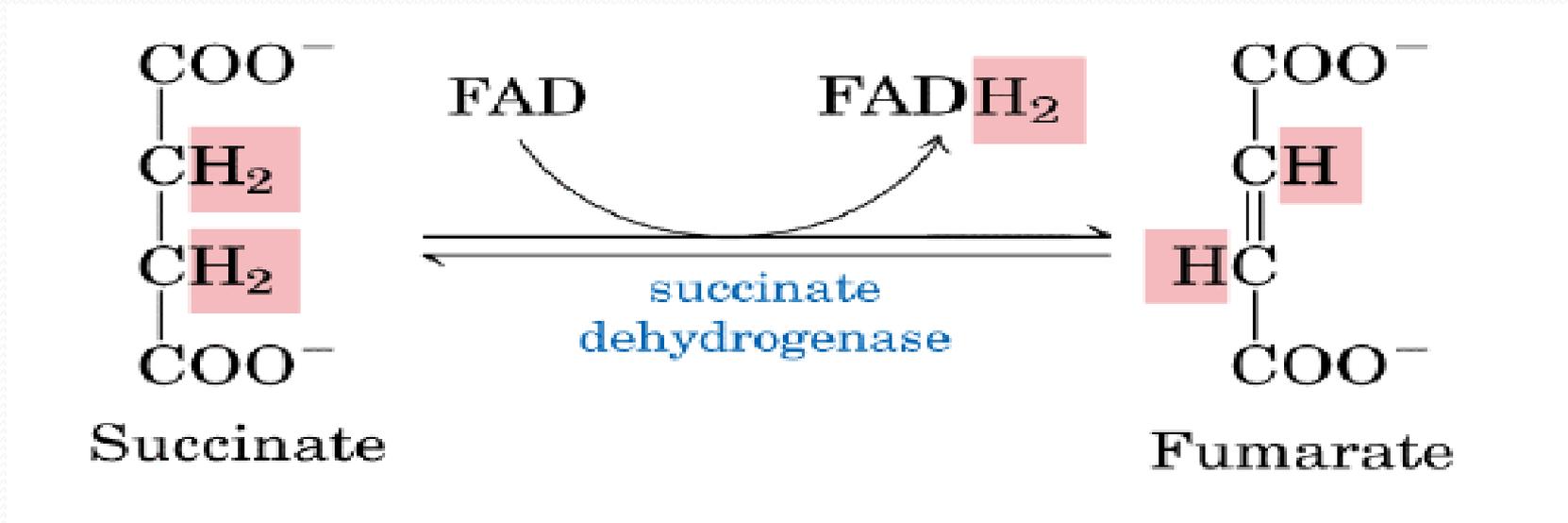
- Réaction irréversible et régulée, catalysée par l' α céto glutarate DSHase

ETAPE 5 : FORMATION DU SUCCINATE



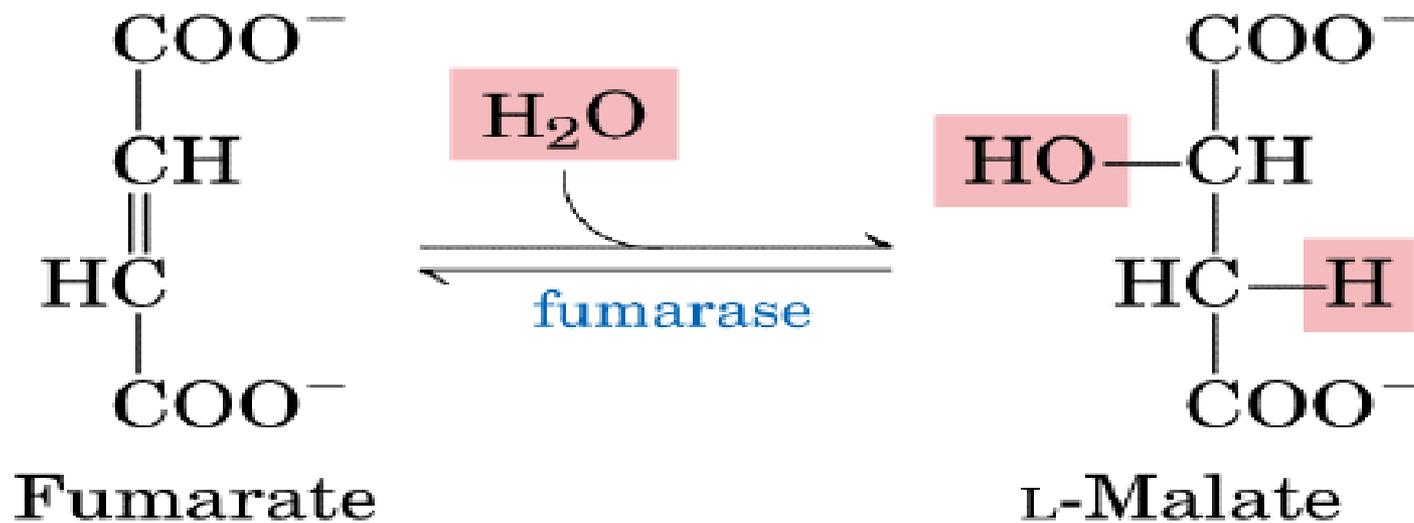
1. Clivage du thioester est couplé à la phosphorylation du GDP et production de **GTP** : succinate thiokinase.
2. Réaction réversible
3. Le GTP régénère l'ATP à partir d'ADP
$$\text{ADP} + \text{GTP} \leftrightarrow \text{ATP} + \text{GDP}$$

ETAPE 6 : Déshydrogénation du Succinate en Fumarate

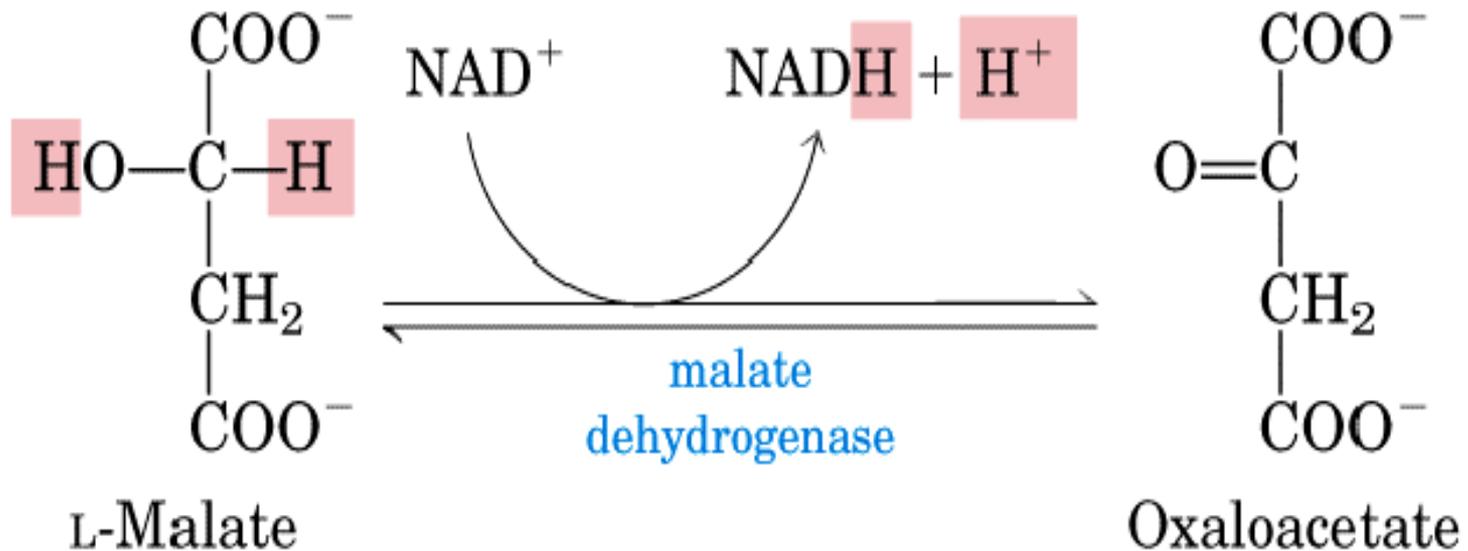


- Réaction réversible catalysée par une **succinate déshydrogénase** à coenzyme **FAD**, liée à la membrane mitochondriale interne appelée aussi complexe II de la chaîne respiratoire.

Etape 7 : Hydratation du Fumarate en L-malate



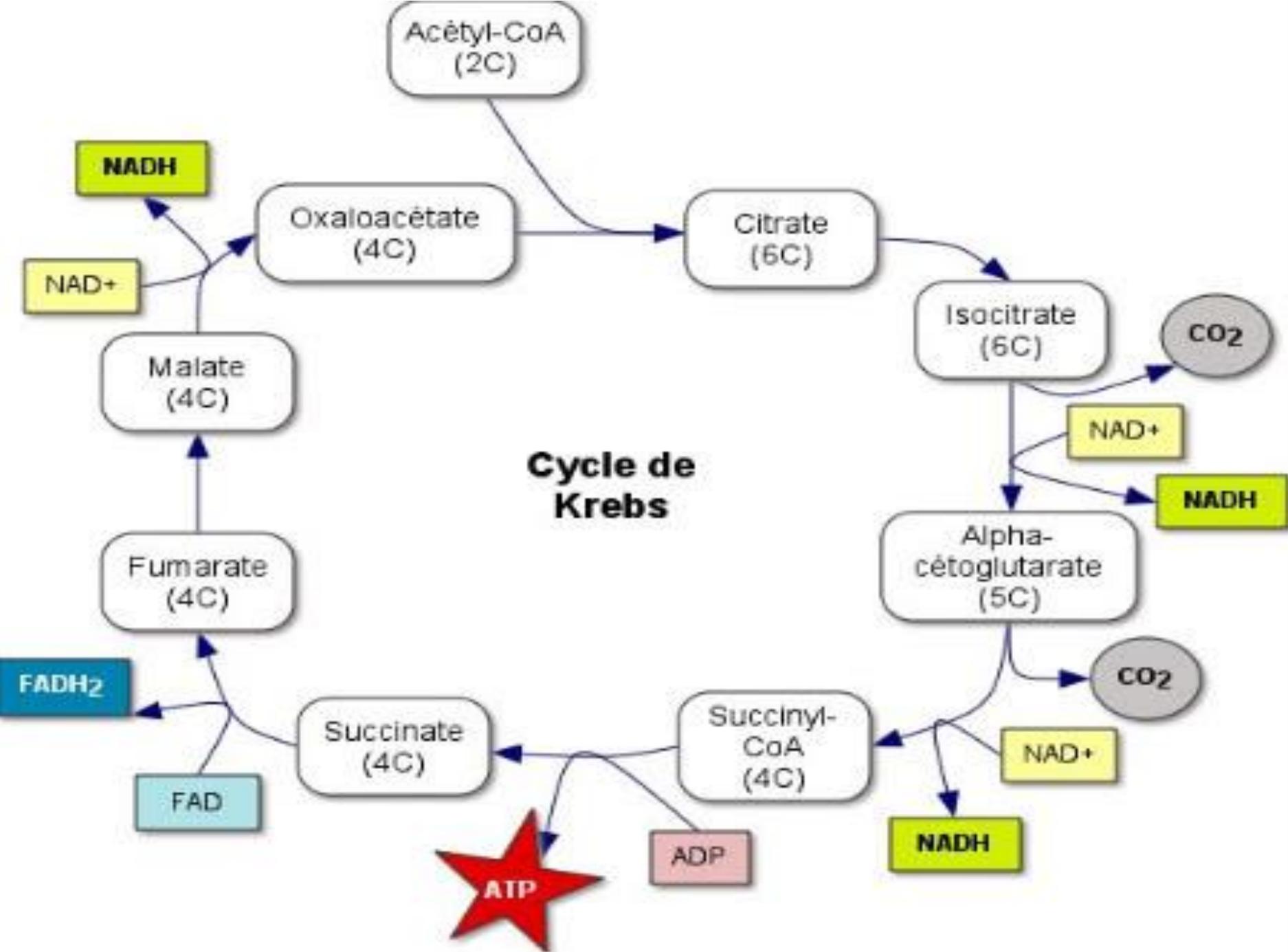
Etape 8 : Régénération de l'oxaloacetate



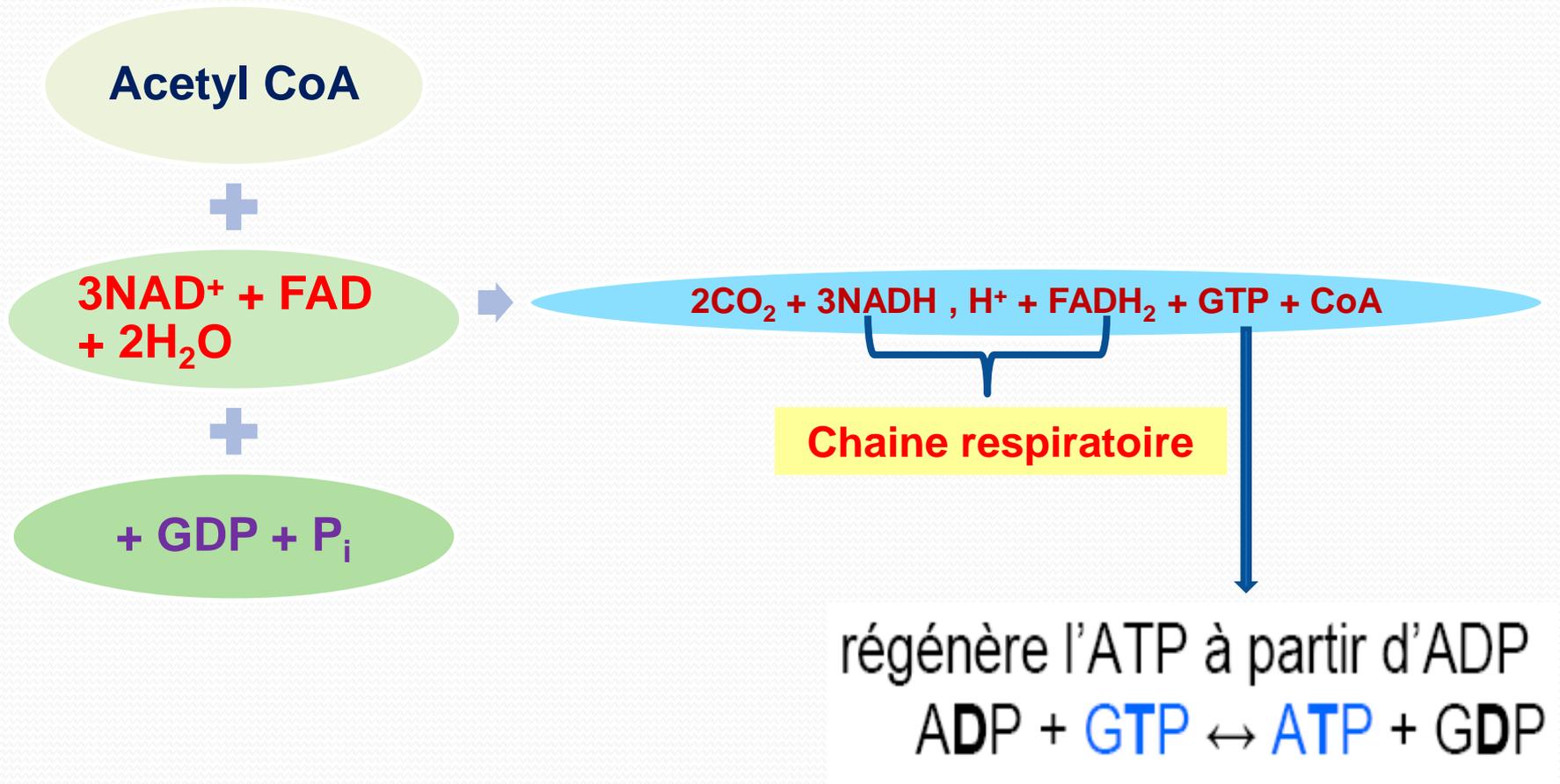
- Réaction réversible catalysée par la malate déshydrogénase à coenzyme NAD.



V. Bilan énergétique du cycle de Krebs



Bilan d'un tour de cycle



Les NADH,H⁺ et FADH₂ formés sont oxydés en NAD ET FAD par la chaîne de transport des électrons générant ainsi des molécules d'ATP

1 GTP -----> 1 ATP

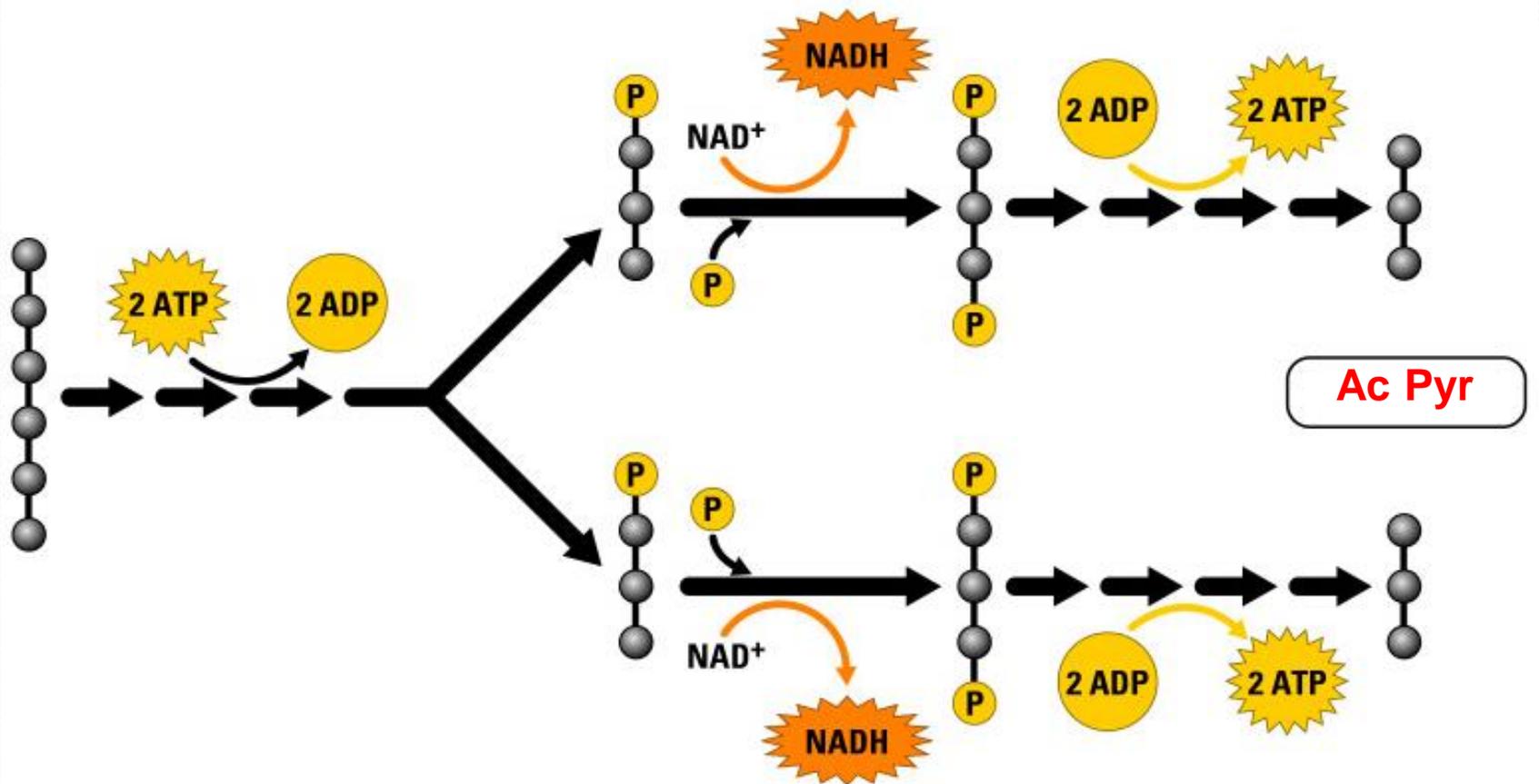
3 NADH -----> 3 x 3 ATP

1 FADH₂ -----> 2 ATP

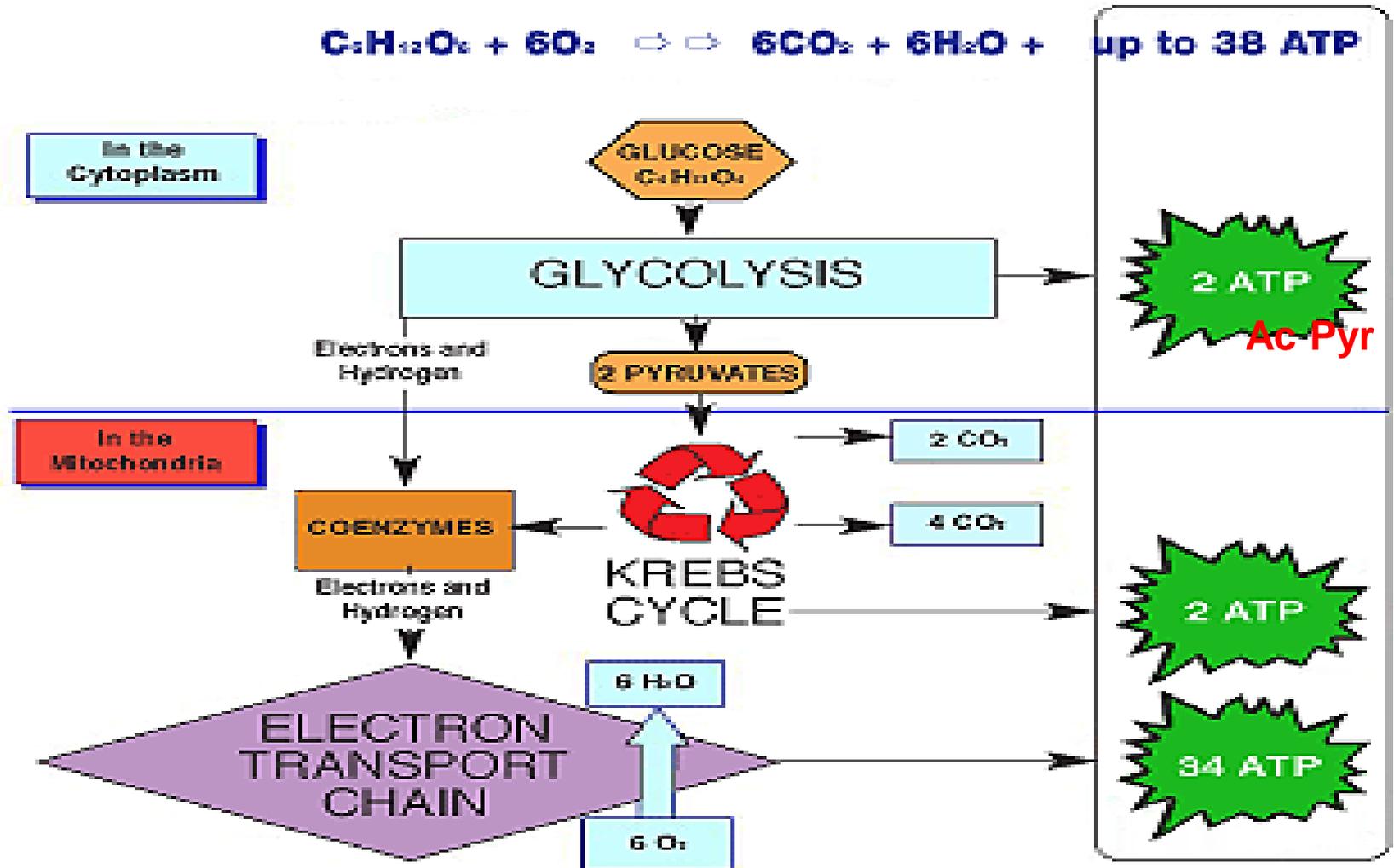
Au total on va avoir **12** molécules d'ATP formées lors de l'oxydation d'une molécule d' **acétyl CoA** en co₂ par tour de cycle .

Si on prend en compte le **NADH** produit lors du passage du pyruvate en acétyl CoA, on arrive à un bilan de 12 + 3 soit **15** molécules d'**ATP** produites.

VI. Bilan énergétique de l'oxydation complète d'une molécule de Glucose



VI. Bilan énergétique de l'oxydation complète d'une molécule de Glucose



	<i>Voie directe</i>	<i>Via les chaînes respiratoires</i>
<i>Glycolyse (cytosol)</i>	2 ATP	2 NADH = 6 ATP
Décarboxylation oxydative du pyruvate	-	2 NADH = 6 ATP
<i>Cycle de Krebs (mitochondrie)</i>	2 GTP = 2 ATP	6 NADH = 18 ATP 2 FADH ₂ = 4 ATP
	4 ATP	34 ATP
	<u>Total</u>	38 ATP

Donc **38** molécules d'ATP sont produites par molécule de Glucose ceci si les deux **NADH,H+** cytosoliques sont transportés dans la mitochondrie par la navette **malate/aspartate** ; dans le cas ou il sont transportés par la navette du **glycérol 3 phosphate** il y aura production de **36** molécules d'ATP par molécule de glucose .

VII. Régulation du cycle de Krebs

1) **But** : adaptation de la vitesse du cycle au besoins cellulaires en ATP

le cycle de l'acide citrique

➤ Est **accélééré** lorsque les besoins énergétique cellulaires sont **insatisfaits** et est **freiné** lorsque sont **satisfaits**.

2) **Les moyens de régulation** :

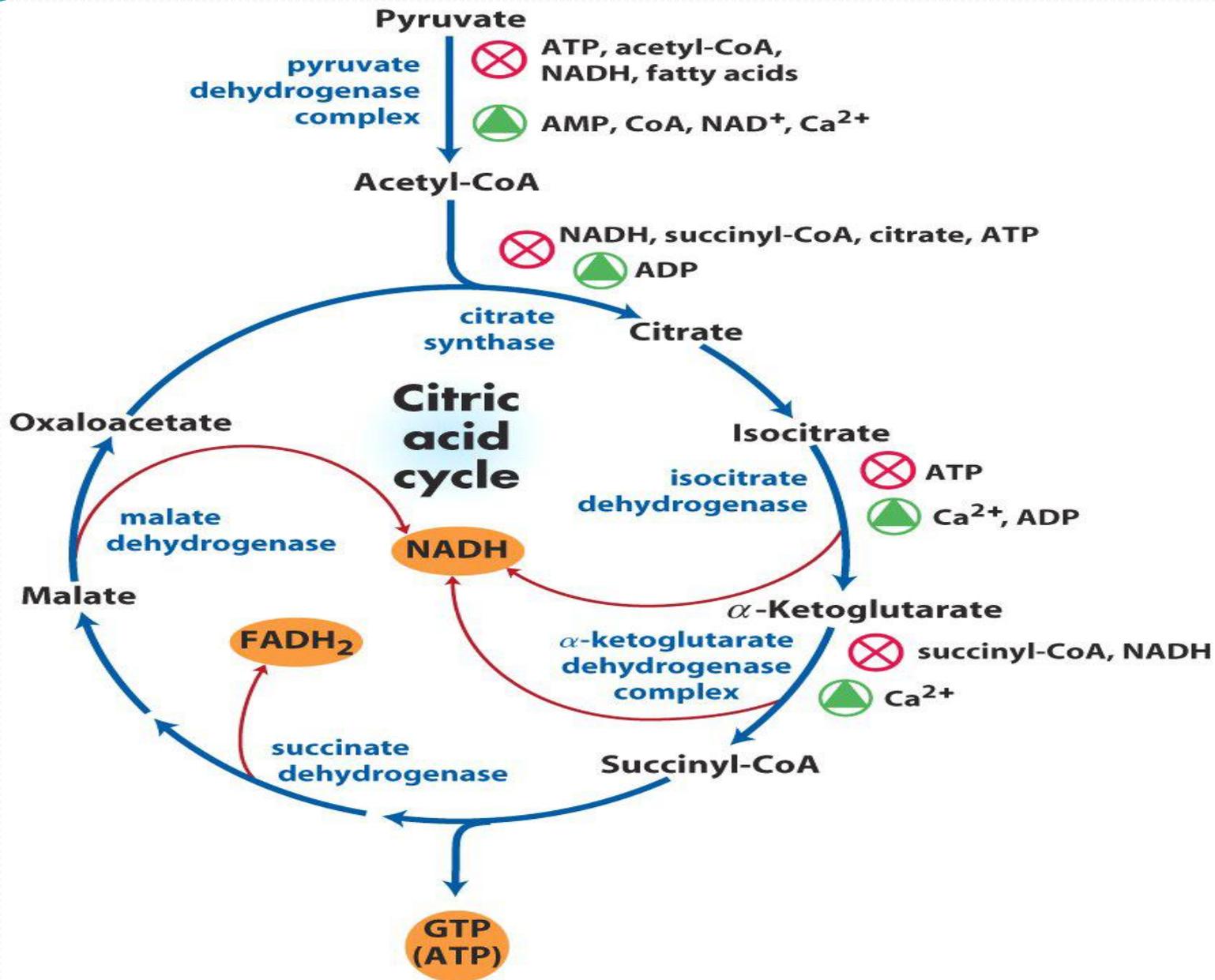
→ Une régulation en amont du cycle : au niveau du complexe enzymatique **de la pyruvate DSHase**.

→ Une régulation interne du cycle : qui s'effectue sur les 03 réactions irréversibles du cycle catalysées par **des enzymes allostériques** .

1) Régulation au niveau du complexe enzymatique de la pyruvate DSHase :

Cette enzyme commande le flux d'entrée dans le cycle d'acétyl coA d'origine glucidique .

•**Retro-inhibition** : ATP, acétyl coA et NADH H⁺ (besoins énergétique de la cellule satisfaits) .



Pathologies liées aux déficits du cycle de Krebs

- **La succinate-déshydrogénase (SDH)** : **paragangliomes** (des tumeurs bénignes affectant essentiellement le système nerveux) ou des **phéochromocytomes** (tumeurs dans la médullosurrénale).
- **La fumarase** s'observent le plus fréquemment dans les **fibromes utérins** en association avec des **cancers rénaux**, mais des cas **d'encéphalopathies de l'enfant ont aussi été observés.**
- **L'isocitrate-déshydrogénase** : peuvent représenter jusqu'à 20 % des **leucémies myéloïdes aiguës** et jusqu'à 80 % dans certains **gliomes** (tumeurs cérébrales, bénignes ou malignes) *[Paule Bénit et al. Pathologies liées aux déficits du cycle de Krebs. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 501 • AVRIL 2018].*

Conclusion :

Véritable plaque tournante du métabolisme des acides organiques dans toutes les cellules, le cycle de Krebs localisé dans les mitochondries a depuis longtemps été montré comme fondamental pour la vie cellulaire : des produits terminaux provenant de nombreux processus cataboliques sont apportés au cycle pour y servir de carburant ; dans d'autres circonstances des intermédiaires quittent le cycle pour être utilisés comme précurseurs dans un certain nombre de voies de biosynthèse .