

Le cycle de Krebs

Dr. Bensaad.S

Année universitaire : 2020/2021

Objectifs du cours :

- Décrire les différentes réactions du cycle de Krebs, leur localisation subcellulaire, leur régulation et le bilan énergétique de cette voie métabolique.
- Intérêt et pathologies du cycle de Krebs

I. Introduction :

Le pyruvate, produit de dégradation incomplète du glucose via la glycolyse, poursuit sa dégradation dans la mitochondrie à travers une voie cycle : le cycle de Krebs, porte d'entrée du métabolisme aérobie permettant de récupérer l'énergie libre en la transformant en ATP.

II. Définition du cycle :

Connu aussi sous le nom de cycle des acides tricarboxyliques (ATC) ou cycle de l'acide citrique.

Le cycle de Krebs est la voie unique du catabolisme aérobie permettant l'oxydation de l'acétyl coA en deux molécules dioxyde de carbone.

L'acétyl coA (carrefour métabolique) provient de :

- 1- La décarboxylation oxydative du pyruvate
- 2- La β oxydation des acides gras
- 3- La dégradation de certains aminoacides en CO₂

De ce fait, le cycle de Krebs est une voie commune au catabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

Parmi les voies d'oxydation cellulaire, l'oxydation de l'acétyl coA est celle qui contribue le plus à la synthèse d'ATP.

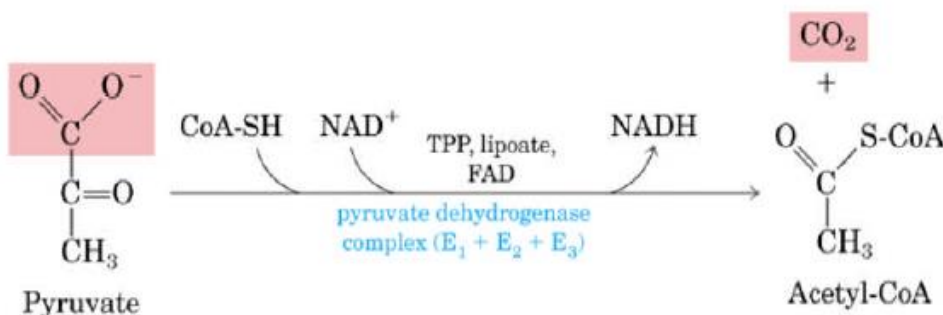
III. Localisation :

La décarboxylation du pyruvate pour former l'acétyl coA ainsi que toutes les réactions de la voie ont lieu dans la matrice mitochondriale. Les procaryotes qui ne possèdent pas de mitochondries contiennent les enzymes du cycle de Krebs dans leur cytosol.

IV. Formation de l'acétyl coA :

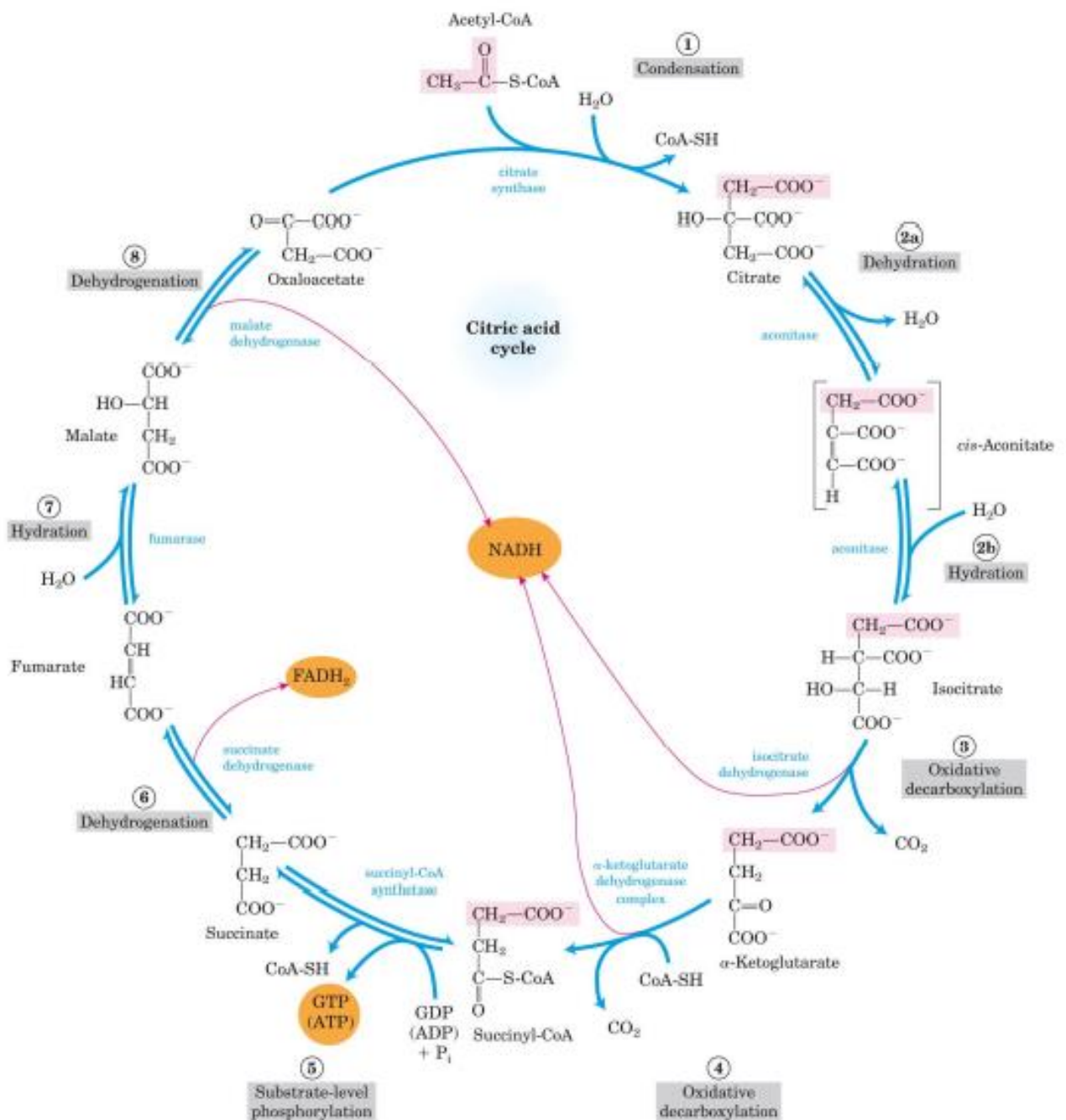
Le pyruvate entre dans la mitochondrie grâce à une perméase et un mécanisme de co-transport de protons et de pyruvate.

En condition aérobie, le **pyruvate par décarboxylation oxydative est transformé en acétyl CoA dans la matrice** mitochondriale.



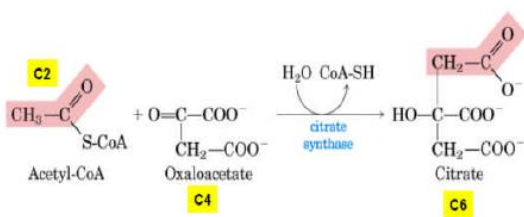
Cette réaction est catalysée par la **pyruvate déshydrogénase, complexe multienzymatique** formé de 3 enzymes fonctionnant avec 5 co-enzymes : TPP (thiamine pyrophosphate), acide lipoïque, CoA, FAD et NAD. La réaction est irréversible.

V. Vue d'ensemble du cycle de Krebs :



VI. Les étapes du cycle de Krebs :

1. Formation du citrate



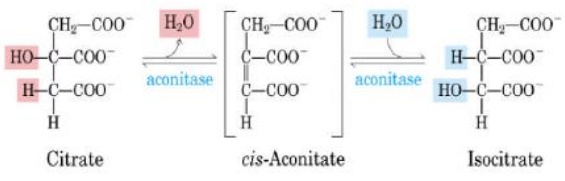
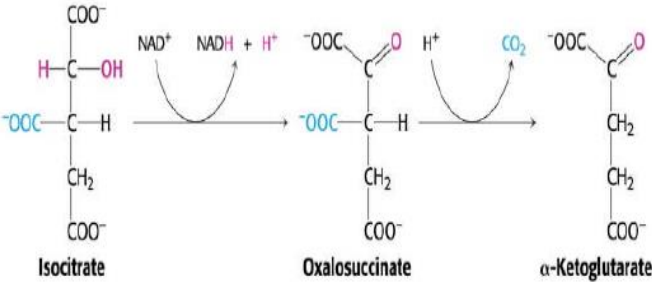
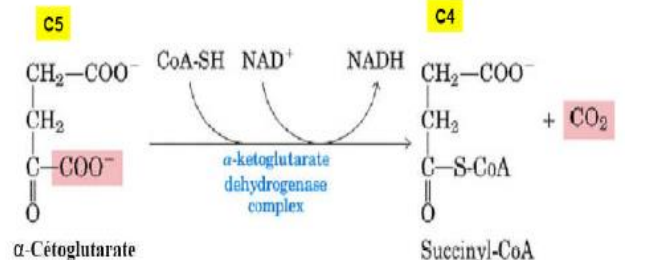
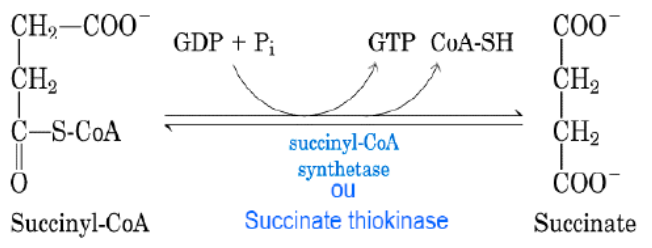
-Irréversible.

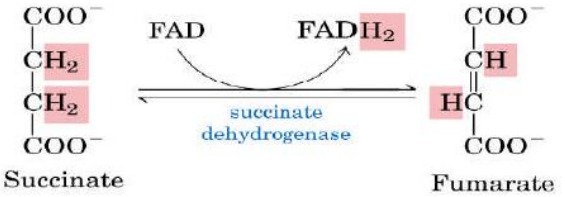
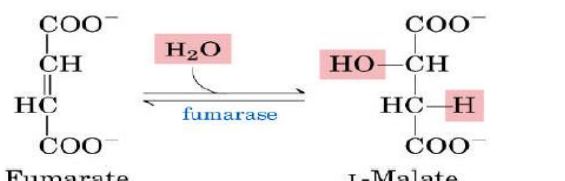
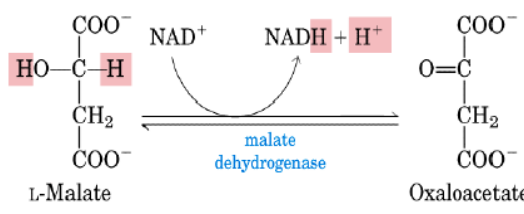
- Site de régulation.

- Catalysée par la **citrate synthase**.

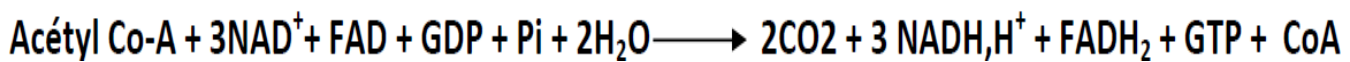
- C'est une réaction de condensation entre l'acétyl coA et l'Oxaloacétate .

- Utilise l'énergie libérée par l'hydrolyse de la liaison thioester de l'acétyl coA

<p>2. Isomérisation du citrate en isocitrate</p>  <p>Citrate $\xrightleftharpoons[\text{aconitase}]{\text{H}_2\text{O}}$ cis-Aconitate $\xrightleftharpoons[\text{aconitase}]{\text{H}_2\text{O}}$ Isocitrate</p>	<p>-Réversible.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catalysée par l'aconitase (isomérase) qui est une protéine fer-soufre. - Isomérisation en 2 temps par déshydratation hydratation.
<p>3. Décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α cétooglutarate</p>  <p>Isocitrate $\xrightarrow[\text{NAD}^+]{\text{NADH} + \text{H}^+}$ Oxalosuccinate $\xrightarrow[\text{H}^+]{\text{CO}_2}$ α-Ketoglutarate</p>	<p>-Irréversible et limitante.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Site de régulation. - Catalysée par l'isocitrate déshydrogénase à Coenzyme NAD. - La réaction se déroule en 2 temps : <ol style="list-style-type: none"> 1) Déshydrogénation de l'Isocitrate en oxalosuccinate (instable). 2) Décarboxylation de l'oxalosuccinate en α-cétooglutarate . - Réduction du NAD en NADH2 et libération d'un CO2
<p>4. Décarboxylation oxydative de l'α cétooglutarate en succinyl -coA</p>  <p>α-Cétoglutarate $\xrightarrow[\text{NAD}^+]{\text{CoA-SH, NADH}}$ Succinyl-CoA + CO₂</p> <p><i>Enzymes: α-ketoglutarate dehydrogenase complex</i></p>	<p>-Irréversible.</p> <ul style="list-style-type: none"> - site de régulation. - Catalysée par l'α cétooglutarate Déshydrogénase - Réduction du NAD en NADH2 et libération d'un CO2
<p>5. Formation du succinate</p>  <p>Succinyl-CoA $\xrightarrow[\text{GDP} + \text{P}_i]{\text{GTP, CoA-SH}}$ Succinate</p> <p><i>Enzymes: succinyl-CoA synthetase ou Succinate thiokinase</i></p>	<p>-réversible.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catalysée par la succinyl Co-A synthétase ou succinate thiokinase. - Réaction de clivage du thioester (liaison riche en énergie) couplée à la phosphorylation du GDP. - Production de GTP et régénération du Coenzyme A. - Régénération de l'ATP par le GTP sous l'action d'une adénosine diphosphokinase <p>ADP + GTP \rightleftharpoons ATP + GDP</p>
<p>6. Déshydrogénation du succinate en fumarate</p>	<p>-Réversible.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catalysée par la succinate déshydrogénase

 <p>Succinate</p> <p>Fumarate</p>	<p>(complexe II de la chaîne respiratoire).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réduction du FAD en FADH₂ (la variation d'énergie libre dans cette réaction est insuffisante pour réduire le NAD⁺)
<p>7. Hydratation du fumarate en L-malate</p>  <p>Fumarate</p> <p>L-Malate</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réversible - Catalysée par la fumarase.
<p>8. Régénération de l'oxaloacétate.</p>  <p>L-Malate</p> <p>Oxaloacetate</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réversible. - Catalysée par la malate déshydrogénase. - Réduction du NAD en NADH₂

VII. Bilan du cycle de Krebs :



le NADH,H⁺ et le FADH₂ formés par la glycolyse et le cycle de Krebs sont des molécules **riche en énergie** parce qu'elles possèdent une **paire d'électrons ayant un haut potentiel de transfert**.

Quand **ces électrons sont donnés à une molécule d'O₂** au terme de la **phosphorylation oxydative** une **grande quantité d'énergie libre est libérée** et utilisée pour générer de l'ATP.

La phosphorylation oxydative, désigne le processus par lequel de l'ATP est formé, lorsque des électrons sont transférés du NADH,H⁺ ou du FADH₂ à l'oxygène, par une série de transporteurs d'électrons situés dans la membrane interne de la mitochondrie.

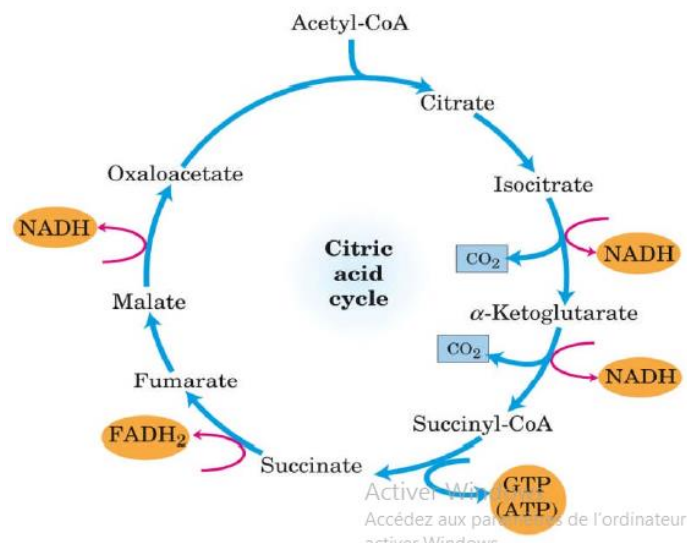
Les NADH,H⁺ et le FADH₂ sont oxydés par la chaîne de transport d'électrons générant ainsi :

- **3 ATP par molécule de NADH oxydé.**
- **2 ATP par molécule de FADH₂ oxydé.**

Pour calculer le nombre d'ATP formé par molécule de glucose il faudra envisager 2 tours de cycle puisque une molécule de glucose donne 2 molécules de pyruvate donc 2 molécules d'acétyle CoA

- 3 oxydation par enzyme à NAD^+ qui grâce aux systèmes transporteur d'électrons permettent la formation de 3 ATP (iso citrate déshydrogénase, α cétoglutarate déshydrogénase, malate déshydrogénase) 9
- Une oxydation par enzyme à FAD qui permet la formation de 2 ATP (succinate déshydrogénase) 2
- Scission du succinyl CoA \Rightarrow 1 GTP 1

Total : 12



VIII. Bilan énergétique de l'oxydation complète d'une molécule de glucose :

Pour le bilan de l'ensemble des réactions d'oxydation en aérobie du glucose en CO_2 et H_2O

- 1 glucose après glycolyse donne 2 molécules de pyruvate 8
- 2 pyruvates par décarboxylation oxydative donne 2 acétyles CoA 6
2 CO_2 (2 $NADH, H^+$ formé)
- 2 acétyles CoA après le cycle de Krebs donne 4 CO_2 en 2 tours 24

Total : 38

Donc la dégradation complète du glucose donne 6 molécules de CO_2 et 38 ATP

IX. Intérêt du cycle de Krebs :

Le cycle de Krebs présente un double intérêt :

- Production d'énergie : 90% de l'énergie produite dans les cellules aérobies provient du cycle de Krebs en relation avec la chaîne de transport des électrons et la phosphorylation oxydative.
- Le cycle fournit également des intermédiaires pour de nombreuses voies biosynthétiques : Néoglucogénèse, source de précurseurs d'AA, bases nucléotidiques, Cholestérol et porphyrines

Le cycle participe à la fois au catabolisme et à l'anabolisme, il est dit **Amphibolique**.

X. Régulation du cycle de Krebs :

La vitesse du cycle de l'acide citrique est précisément ajustée pour s'adapter aux besoins cellulaires en ATP et/ou en intermédiaires de biosynthèse.

Il existe donc deux niveaux de contrôle :

a) Contrôle de la formation de l'acétyl Co-A, à travers la régulation de la pyruvate déshydrogénase.

Elle est régulée de 3 façons :

-l'inhibition par les produits : acétyl CoA et le NADH,H⁺

-régulation par les nucléotides : inhibée par le GTP, activée par l'AMP.

-régulation par modification covalente : phosphorylation/inhibition, déphosphorylation/activation

b) Contrôle de l'oxydation de l'acétyl CoA : régulation interne du cycle de Krebs

-citrate synthase :

Inhibée par le citrate, α cétoglutarate, succinyl CoA, NADH,H⁺

Activée par l'oxaloacétate et CoASH

-isocitrate déshydrogénase :

Activée par Ca²⁺, NAD et inhibée par NADPH ou NADH,H⁺

- α cétoglutarate déshydrogénase :

Inhibée par Succinyl CoA, NADH, ATP. Activée par Ca²⁺

XI. Anomalies du cycle de Krebs

- ces anomalies se présentent essentiellement comme des encéphalopathies progressives accompagnées d'une acidurie organique.
- Ils sont extrêmement rares, seuls les déficits en α cétooglutarate déshydrogénase, en fumarase ou en succinate déshydrogénase ont été rapportés.
- Le blocage enzymatique provoque l'accumulation des métabolites en amont (acides organiques qui passent dans les urines) et la perturbation des processus de biosynthèse qui utilisent les intermédiaires de Krebs comme précurseurs
- Par ailleurs, le dysfonctionnement du cycle diminue la production de coenzymes réduits et le détournement de l'acétylCoA vers la cétogenèse.

Conclusion :

- ✚ ATC est la voie finale commune de l'oxydation des molécules énergétiques.
- ✚ Il joue un double rôle : fournisseur d'énergie et plaque tournante du métabolisme aérobie
- ✚ Cette voie est sous un contrôle allostérique et covalent afin de l'adapter aux besoins énergétiques.

