



CYCLE DE KREBS

Dr lamia Belkacem



2023-2024

FACUTE DE MED CONSTANTINE
Universite 3 Salah Boubnider

Le cycle de Krebs

INTRODUCTION

1-Definition

Le cycle de Krebs appelé aussi cycle du citrate, est la voie du catabolisme oxydatif aérobie qui permet l'oxydation du groupement acétyl ou forme active d'acétyl-Coenzyme A (acétyl CoA) provenant de la décarboxylation oxydative du pyruvate ; de la β oxydation des AG ou de la dégradation de certains aminoacides.

C'est une voie commune au catabolisme des glucides ; des lipides et des protéines, parmi les voies d'oxydation cellulaires, l'oxydation d'acétyl CoA est celle qui contribue le plus à la synthèse d'ATP.

2-Rôle

Le cycle de Krebs présente un double rôle :

- Production d'énergie : plus de 90 % d'énergie produite dans les cellules aérobie provient du cycle de Krebs en relation avec la chaîne respiratoire et la phosphorylation oxydative.
- Le cycle fournit également des intermédiaires pour les biosynthèses :

Le point d'arrivée de certains catabolismes : acides aminés glucoformateurs, acides gras a nombre impair d'atomes de carbone.

Le point de départ de certains anabolismes : menant à des molécules d'intérêt biologique acides aminés, porphyrines, nucléotides puriques et pyrimidiques

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

I-DECARBOXYLATION OXYDATIVE DU PYRUVATE EN ACÉTYL-CoA:

La glycolyse conduit à la formation du pyruvate qui peut être converti, dans les mitochondries, en acétyl-CoA .

La β -Oxydation des acides gras fournit des acétyl-CoA .

Les unités acétyl-CoA, issues du pyruvate ou de la dégradation des acides gras, sont complètement oxydées dans le cycle du citrate.

L'Oxydation du pyruvate issu de la glycolyse en acétyl-CoA est catalysée par le complexe multi-enzymatique de la *pyruvate déshydrogénase (complexe PDH)*.

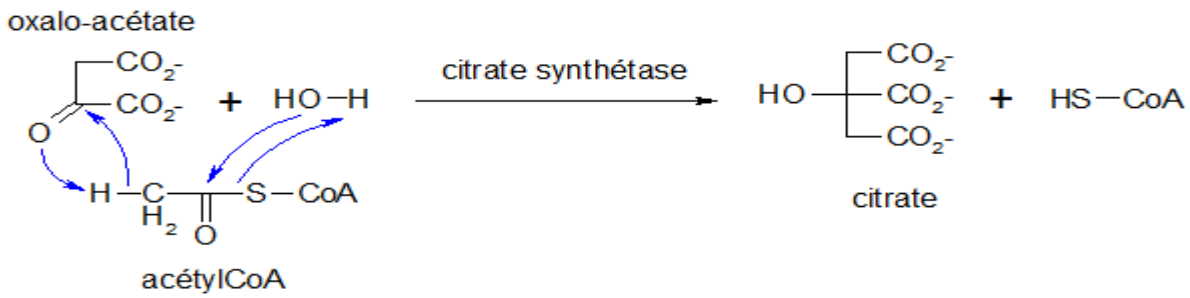


II-ETAPES ENZYMATIQUES DU CYCLE DE KREBS

La décarboxylation du pyruvate pour former l'acétyl coA ainsi que toutes les réactions de la voie ont lieu dans la matrice mitochondriale.

1. Synthèse du citrate :

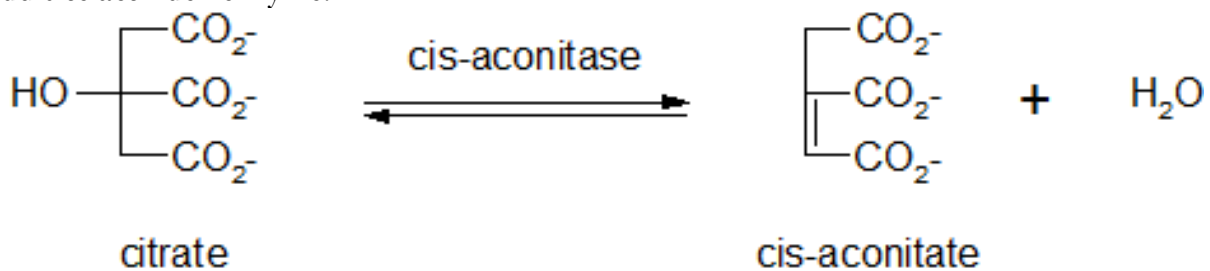
C'est une réaction de condensation entre l'acétyl CoA et l'Oxaloacétate catalysée par la citrate synthase, elle utilise l'énergie libérée par l'hydrolyse très exergonique de la liaison thioester de l'acétyl CoA, elle est irréversible ; l'une des étapes de régulation du cycle.



2. Déshydratation du citrate :

Cette réaction de déshydratation réversible, catalysée par une cis-aconitase, produit du cis-aconitate.

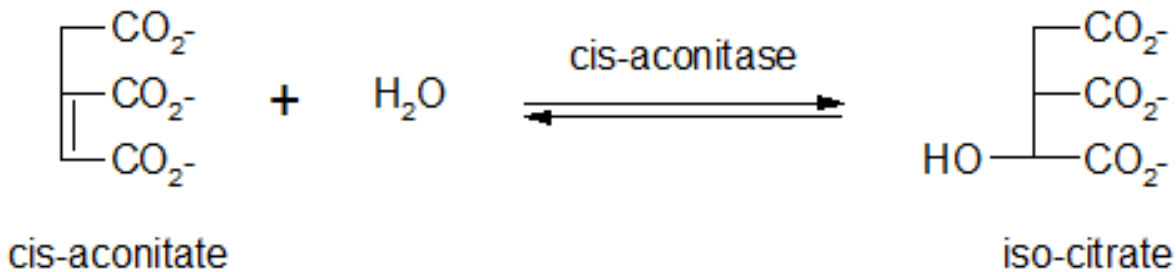
Le cis-aconitate est un dérivé tricarboxylique intermédiaire qui normalement ne se dissocie pas du site actif de l'enzyme.



3. Hydratation du cis-aconitate :

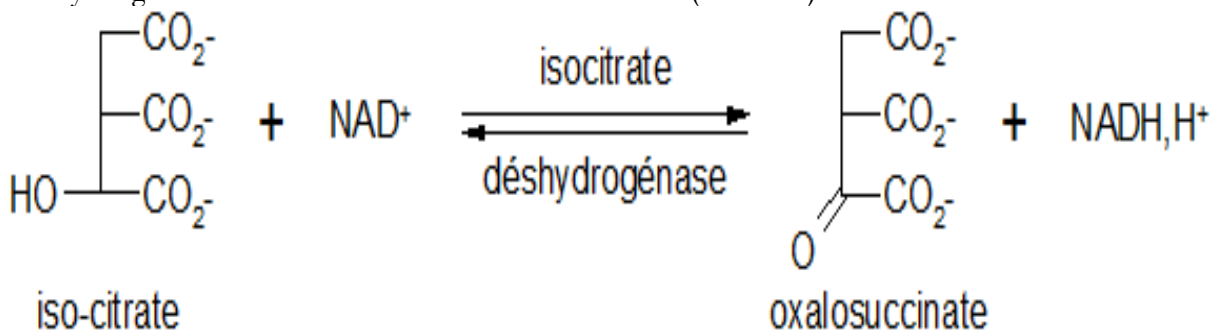
Cette réaction est réversible et catalysée par la même enzyme qu'à l'étape précédente.

L'addition d'eau sur la double liaison a lieu dans une position différente : c'est l'isocitrate.



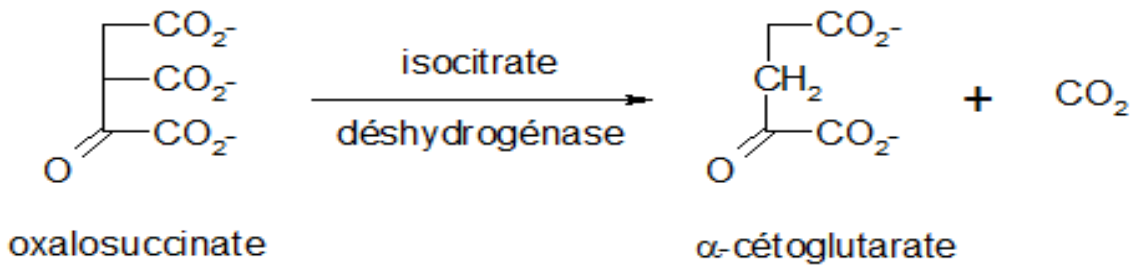
4. Oxydation de l'isocitrate :

Déshydrogénation de l'Isocitrate en oxalosuccinate (instable)



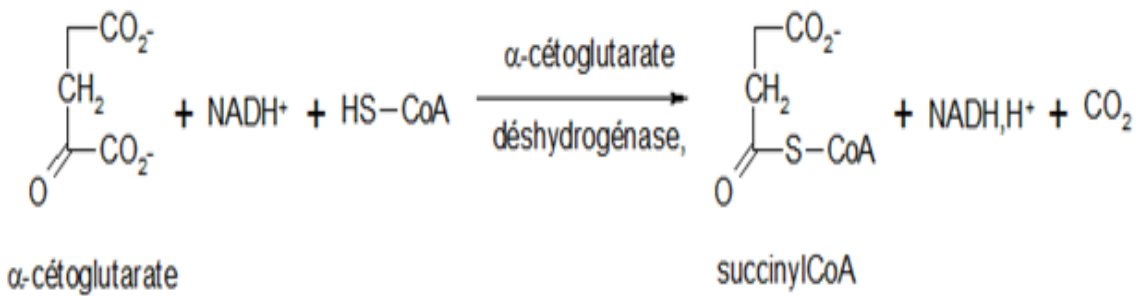
5. Décarboxylation de l'oxalosuccinate:

1. Décarboxylation spontanée de l'oxalosuccinate en α-cétoglutarate, irréversible et limitante.



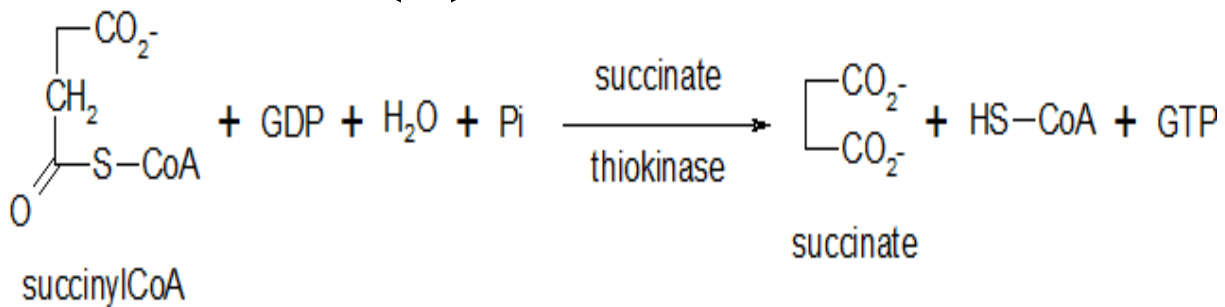
6. Décarboxylation oxydative de l'α-cétoglutarate :

Catalysée par une α cétoglutarate déshydrogénasse dont le mécanisme de réaction est similaire à celui de la pyruvate déshydrogénasse. C'est une réaction irréversible et régulée.



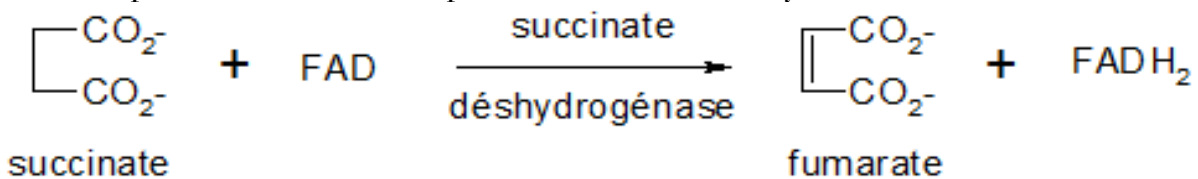
7. Formation du succinate:

Clivage du thioester qui est couplé à la phosphorylation du GDP et production de GTP, la réaction est réversible et le GTP régénère l'ATP à partir d'ADP



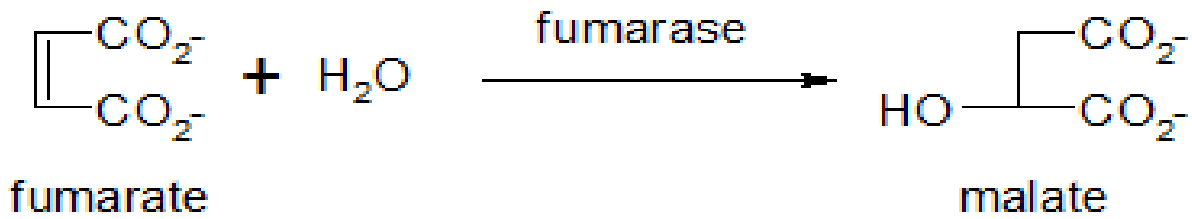
8. Oxydation du succinate:

Catalysée par une succinate déshydrogénase liée à la membrane mitochondriale interne appelée aussi complexe II de la chaine respiratoire, utilise un coenzyme FAD, la réaction est réversible.



9. Hydratation du fumarate :

Cette réaction d'addition est catalysée par la fumarase (groupe des lyases).



10. Oxydation du malate : fermeture du cycle

Cette réaction referme le cycle. Il y a formation d'oxaloacétate, catalysée par la malate déshydrogénase.

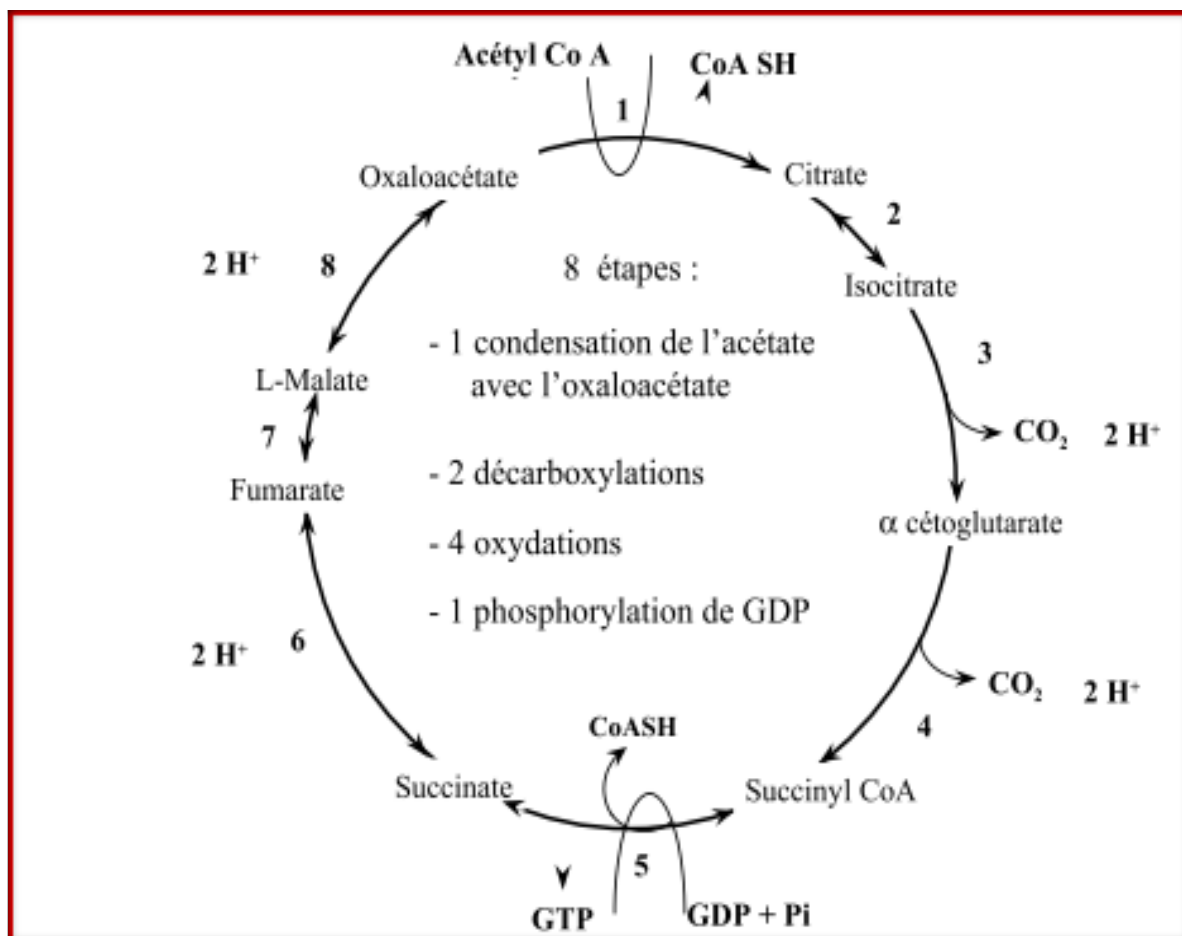
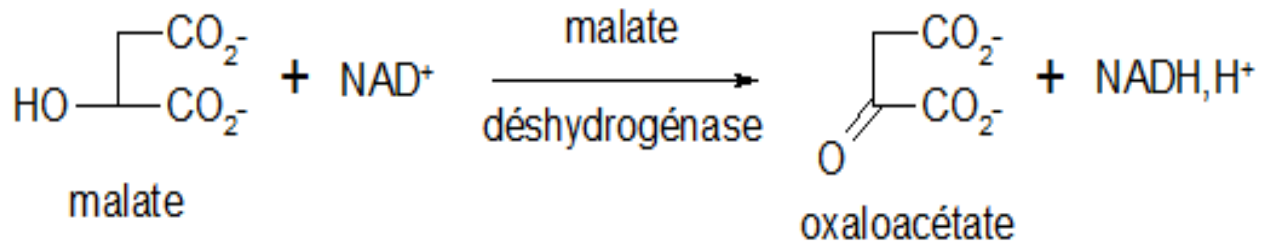
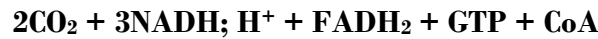


Schéma du cycle de Krebs

III- BILAN ENERGETIQUE :

- **Bilan d'un tour de cycle :**



Les NADH, H⁺ et FADH₂ formés sont oxydés par la chaîne de transport des électrons générant ainsi (03) molécules d'ATP par molécule de NADH oxydée et deux (02) d'ATP par molécule de FADH₂ oxydée

1 GTP ----- > 1 ATP

3 NADH -----> 3* 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 .

- **Bilan énergétique de l'oxydation complète d'une molécule de Glucose :**

	<i>Voie directe</i>	<i>Via les chaînes respiratoires</i>
Glycolyse (cytosol)	2 ATP	2 NADH = 6 ATP
Décarboxylation oxydative du pyruvate	-	2 NADH = 6 ATP
Cycle de Krebs (mitochondrie)	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.

IV - REGULATION DU CYCLE

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

2) Les moyens de régulation :

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

→ 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 - déshydrogénase.

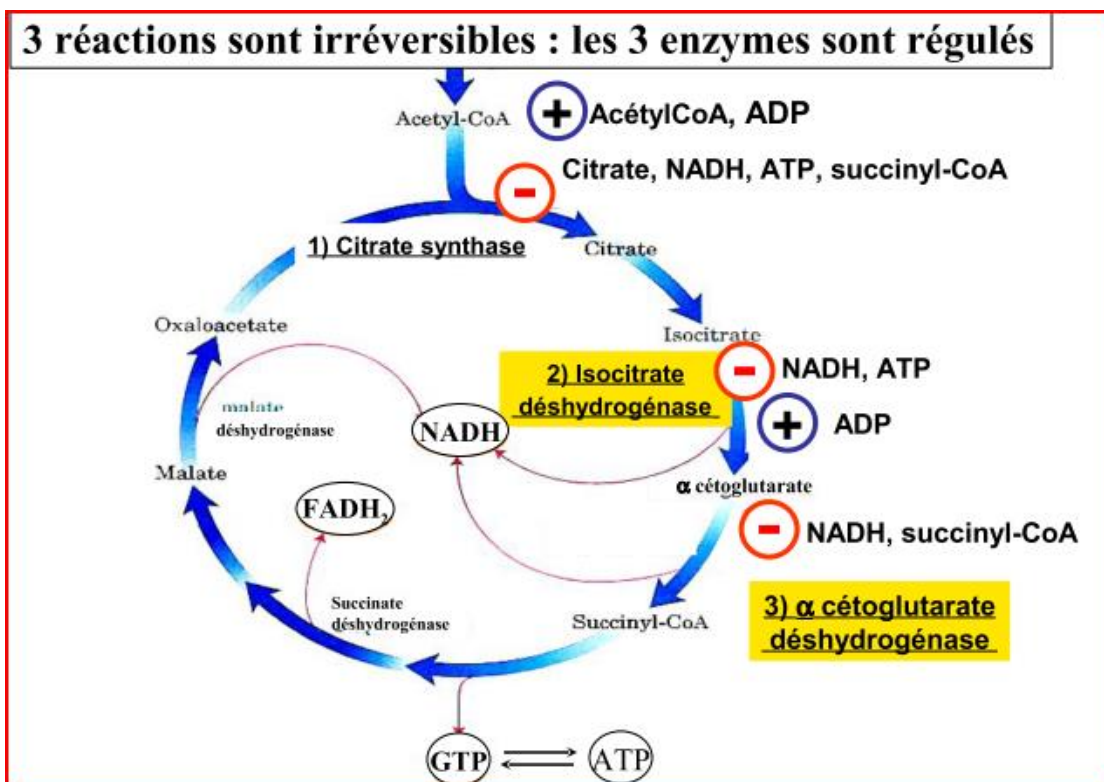
❖ Cette enzyme commande le flux d'entrée dans le cycle d'acétyl coA d'origine glucidique.

❖ La régulation du complexe enzymatique de la pyruvate- déshydrogénase se fait selon 02 modes de régulation :

- retro-inhibition ; par l'accumulation des 02 produits: acétyl coA et NADH H+ (besoins énergétique de la cellule satisfaits) .

- Modification covalente : phosphorylation / déphosphorylation .l'enzyme peut exister sous deux formes: une forme active non phosphorylée et une forme inactive phosphorylée

2) régulation interne du cycle : voir schéma ci dessous



V-PATHOLOGIES DU CYCLE DE KREBS

Chez l'homme, les dysfonctions des enzymes du cycle de Krebs liées à des mutations causent des encéphalopathies sévères du jeune enfant, ou différents types de tumeurs et de cancers touchant différents organes.

* Ainsi des mutations des gènes de la succinate-déshydrogénase ont été identifiées dans des formes familiales de phéochromocytomes (tumeurs surrenaliennes)

* Les mutations du gène de la fumarase s'observent dans des léiomyomes utérins en association avec des cancers rénaux,

* Les mutations des gènes de l'isocitrate-déshydrogénase peuvent représenter jusqu'à 20 % des leucémies myéloïdes aiguës et jusqu'à 80 % dans certains gliomes

