



UNIVERSITÉ ORAN1
AHMED BENBELLA
FACULTÉ DE MÉDECINE
MODULE DE BIOCHIMIE

1^{ère} Année de Médecine

Biochimie Structurale et Métabolique

Chapitre 1: LES GLUCIDES

Le Cycle de krebs

Dr M. Nachi

Année Universitaire 2018-2019

~~~~~

## **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**. Cette dernière s'effectue en 3 stades principaux :

- 1) Les molécules énergétiques ( glucides; acides aminés; lipides ) sont oxydés en **acétyl coenzyme A**.
- 2) Oxydation des groupements acétyl par **le cycle de Krebs** en  $\text{CO}_2$  et formation des coenzymes réduits « **NADH, FADH<sub>2</sub>** ».
- 3) Les coenzymes réduits sont ensuite reoxydés dans la chaîne respiratoire en association avec la **phosphorylation oxydative** pour produire de l'**ATP**.

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.*, qui a obtenu le prix Nobel de médecine en 1953.

## 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 produit final de la glycolyse** ; de la  **$\beta$  oxydation des acides gras** ou de la **dégradation de certains aminoacides** »
- Le cycle se déroule entièrement dans la **matrice mitochondriale chez les eucaryotes** en huit réactions enzymatiques dont le point d'entrée est **l'acétyl coenzyme A**.
- Les procaryotes qui ne possèdent pas de mitochondries contiennent les enzymes du cycle de Krebs dans leur cytosol.
- En tant que voie catabolique le cycle de krebs fournit de l'énergie (en faible quantité sous forme de **GTP**) des cofacteurs réduits riches en énergie (**NADH,H<sup>+</sup> et FADH<sub>2</sub>**) et aussi des **précurseurs** pour les biosynthèses.

## III.Rôles du cycle de Krebs

Le cycle de Krebs présente **un 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)(Figure1)

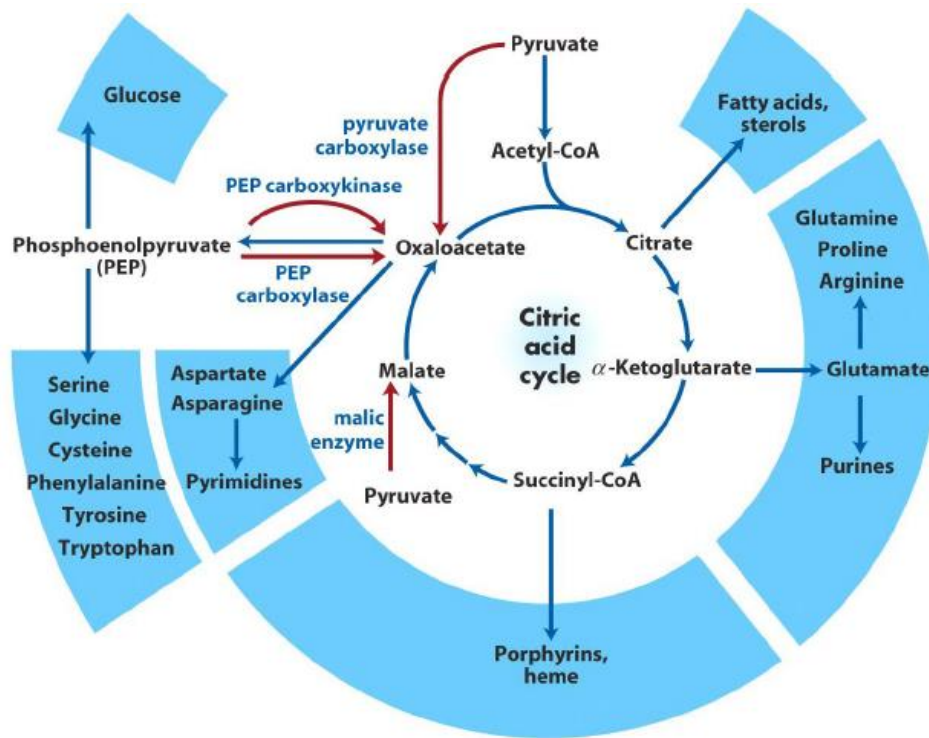


Figure1: Les intermédiaire de biosynthèse

#### IV. les différentes étapes du cycle de Krebs (Figure 2)

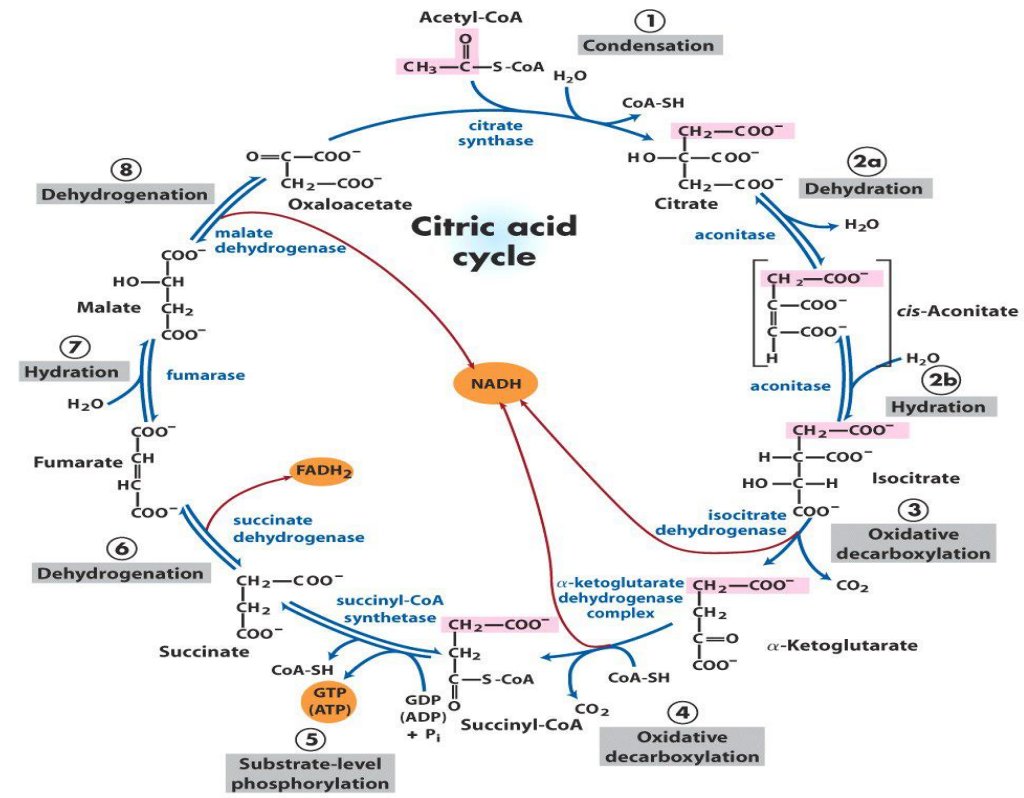
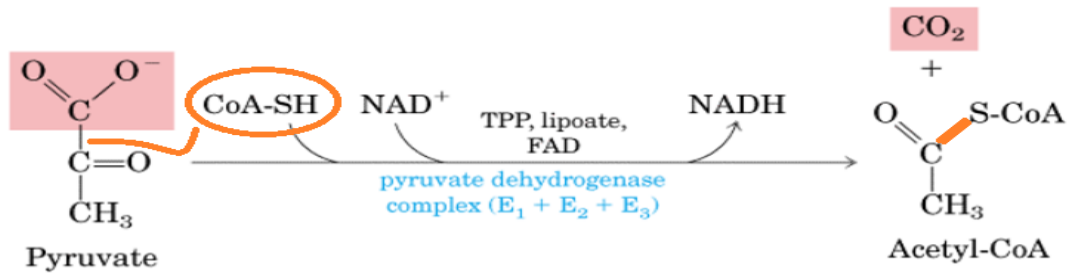


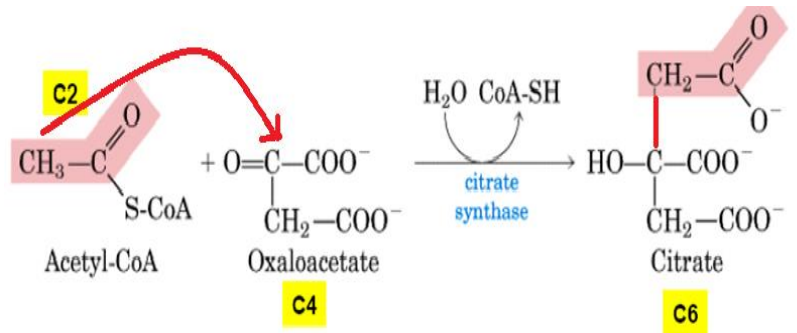
Figure 2 : Vue d'ensemble sur le cycle de Krebs

- Pour être transformé en acétyl CoA, Le pyruvate est transporté en condition aérobie à la matrice mitochondriale par une **perméase**.
- Le pyruvate subit ensuite une **décarboxylation oxydative** par un complexe enzymatique, la **pyruvate déshydrogénase** pour former l'**acétyl CoA**.



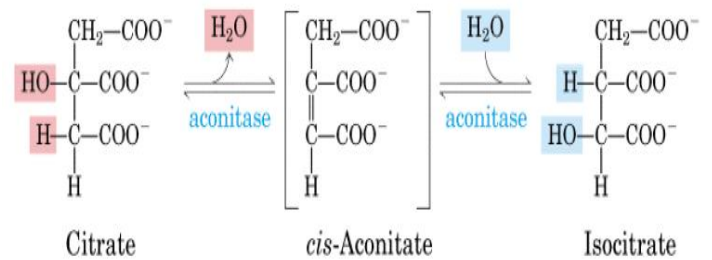
### Étape 1 : Formation du citrate :

1. c'est une réaction de condensation entre l'**acétyl coA** et l'**Oxaloacétate** catalisée par une **citrate synthase**
2. Utilise l'énergie libérée par l'hydrolyse de la liaison thioester riche en énergie de l'acétyl coA
3. **Réaction Irréversible** ; l'une des étapes de régulation du cycle



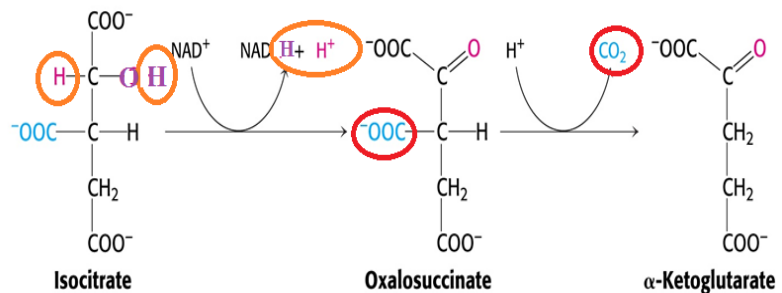
### Étape 2 : Isomérisation du Citrate en Isocitrate :

1. Citrate est isomérisé en isocitrate
2. Réaction de déshydratation puis réhydratation Catalysée par une isomérase, l'**aconitase**
3. Elle est **réversible**



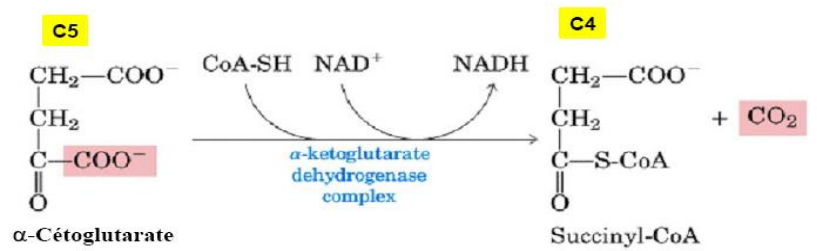
### Étape 3: Décarboxylation Oxydative De l'Isocitrate en α-Cétoglutarate

1. Déshydrogénation de l'Isocitrate en oxalosuccinate ( instable)
2. Décarboxylation de l'oxalosuccinate en α-cétoglutarate
3. Enzyme : **Isocitrate déshydrogénase** à coenzyme **NAD** irréversible et limitante .



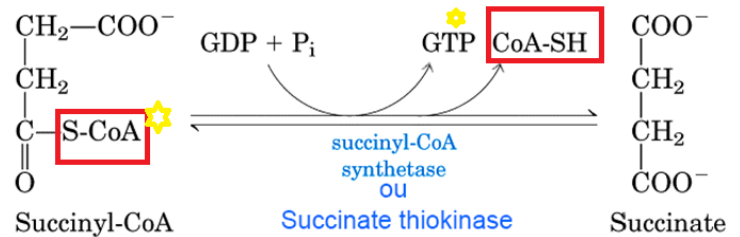
**Etape 4 : décarboxylation oxydative de l'α cétooglutarate en succinyl -coA**

- 1) L' α cétooglutarate DSHase : Mécanisme de réaction similaire a celui de la pyruvate DSHase
- 2) Réaction irréversible et régulée



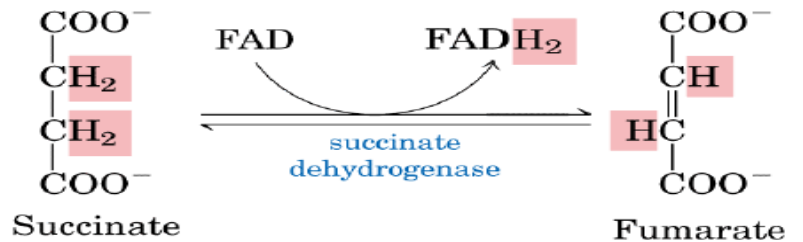
**Etape 5 : formation du succinate**

- 1)- clivage de la liaison thioester « SCoA » avec phosphorylation du **GDP**.
- 2)-reaction reversible catalysée par : **succinate thiokinase** .



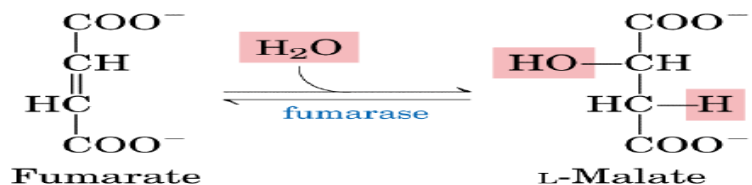
**ETAPE 6 : Déshydrogénation du Succinate en Fumarate**

1. Enzyme : **succinate déshydrogénase** liée a la membrane mitochondriale interne appelée aussi complexe II de la chaine respiratoire .
2. Utilise un coenzyme **FAD**
- 3.Réaction **réversible**.



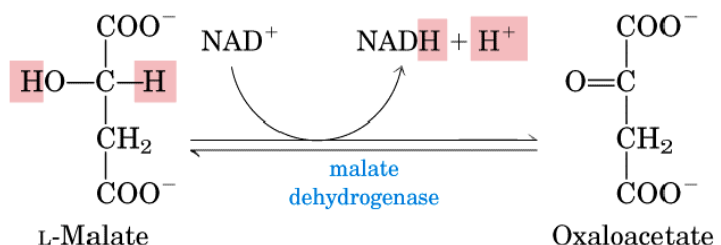
**Etape 7 : Hydratation du Fumarate en L-malate**

- 1) Catalysé par la **Fumarase**
- 2) **réversible**

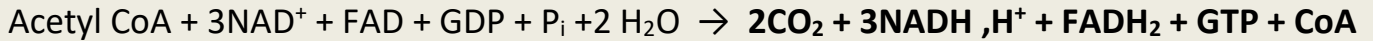


**Etape 8 : Régénération de l'oxaloacetate**

- 1) Malate DSHase .
- 2) Réaction **réversible**



## V. Bilan énergétique du cycle de Krebs



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

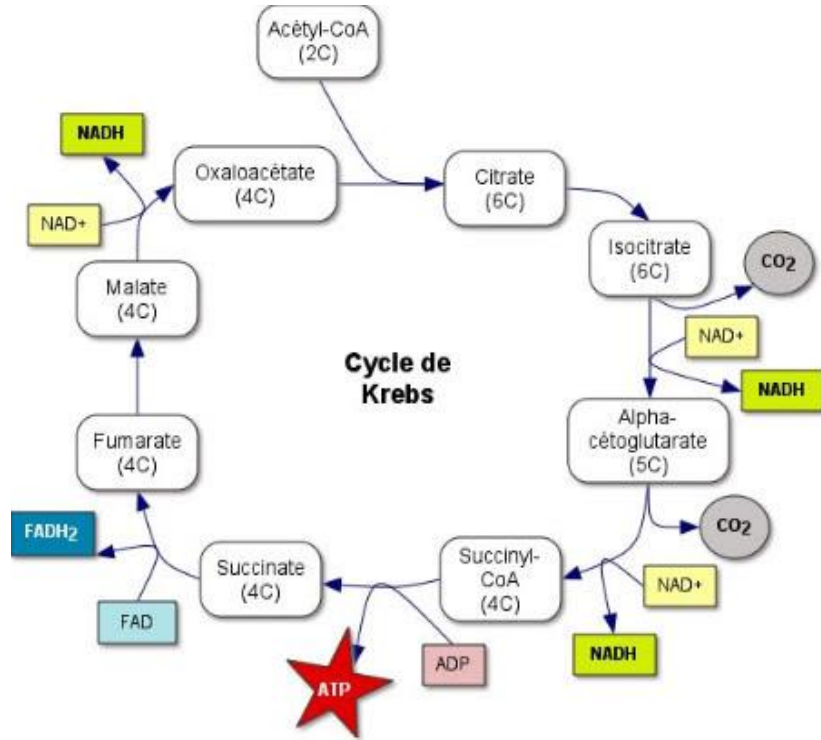
1 GTP -----> 1 ATP

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

1 FADH2 -----> 2 ATP

En 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

Donc **38** molécules d'ATP sont produites par molécule de Glucose : si les 2 NADH,H+ de la glycolyse cytosoliques sont transportés dans la mitochondrie par la navette malate/aspartate. Dans le cas où il sont transportés par la navette du **glycérol 3 phosphate** il y aura production de **36** molécules d'ATP par molécule de glucose car le **NADH2** est remplacé par le **FADH2**.

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

Le cycle de krebs

## VII. Régulation du cycle de Krebs (Figure 3)

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

le cycle de l'acide citrique:

1) Est **accélééré** lorsque les besoins énergétiques 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**.

### ➤ 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** ; par l'accumulation de l'ATP, l'acétyl coA et le NADH H<sup>+</sup> (besoins énergétiques de la cellule satisfaits) .

### ➤ Régulation interne du cycle de Krebs

La régulation s'effectue au niveau de trois réactions irréversibles:

**La citrate synthétase** : inhibée par NADH succinyl-CoA, citrate, ATP et activé par l'ADP.

**L'isocitrate déshydrogénase** : inhibée par ATP et activé par l'ADP et le calcium .

**L' $\alpha$  cetoglutarate déshydrogénase** : inhibée par NADH succinyl-CoA et activé par le calcium.

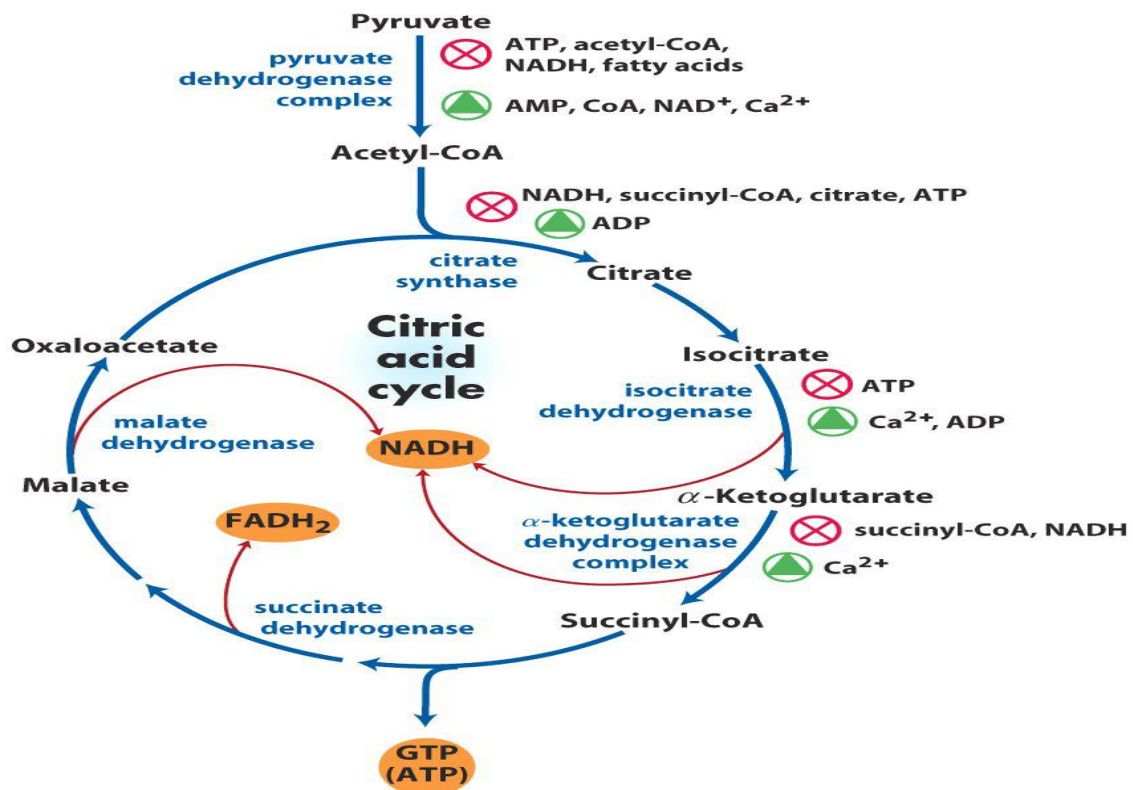


Figure 3: Points de régulation du cycle



## VIII. Pathologies liées aux déficits du cycle de Krebs

les anomalies du cycle de Krebs résultant de rares **mutations génétiques** sont susceptibles de causer des **atteintes neurologiques majeures chez l'enfant**. Plus fréquemment, elles sont à l'origine de différentes **tumeurs et cancers** affectant différents organes du corps humain.

- **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*].

## IX. 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 .