

LE CYCLE DE KREBS

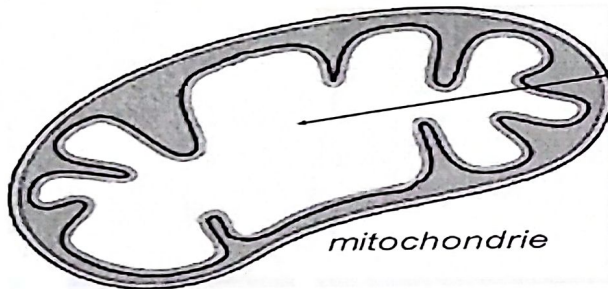
Introduction : Le pyruvate est le produit de dégradation incomplète de la glycolyse, poursuit sa dégradation dans la mitochondrie à travers une voie : Cycle de Krebs.

Le cycle de Krebs est la porte d'entrée du métabolisme aérobie permettant de récupérer l'énergie libre en la transformant en ATP, cette voie du métabolisme énergétique est commune aux catabolismes: glucidique, lipidique et protéique, ces trois voies convergent vers un métabolite important: l'**acétyl-coA**.

I. Définition:

- Connu sous le nom de cycle des acides tricarboxyliques (ATC) ou cycle de l'acide citrique.
- Ensemble de réactions enzymatiques du catabolisme oxydatif aérobie du groupement acétyle sous forme active d'acétyl-coenzyme A, permettant l'oxydation d'un groupe acétyle en 2 molécules de dioxyde de carbone « CO₂ » :
 - oxydatif : par enlèvement d'atomes d'hydrogène (sont accepteurs le NAD et le FAD)
 - aérobie : en présence d'oxygène.
- Carrefour métabolique (acétyl CoA) commun du métabolisme oxydatif des molécules sources d'énergie : Glucides, TG et Acides Aminés.

II. Localisation:



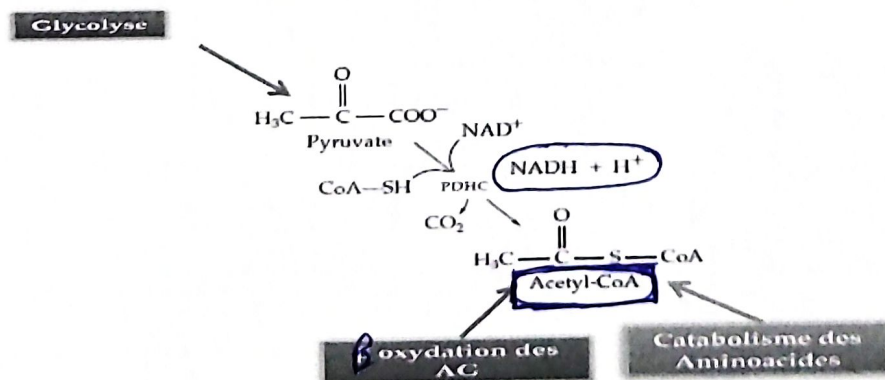
La décarboxylation du pyruvate pour former l'Acétyl-CoA et toutes les réactions de la voie ont lieu dans la matrice mitochondriale. Chez les procaryotes, ce cycle se déroule dans le cytoplasme (ils n'ont pas de mitochondries)

Différemment de la glycolyse, le cycle de Krebs n'existe que chez les organismes aérobies

A. Translocation du pyruvate dans la MM:

- ME: Diffusion passive via des porines.
- MI: pyruvate translocase, transporteur spécifique inclus dans la membrane mitochondriale.

B. Décarboxylation oxydative du pyruvate: (par la pyruvate déshydrogénase).



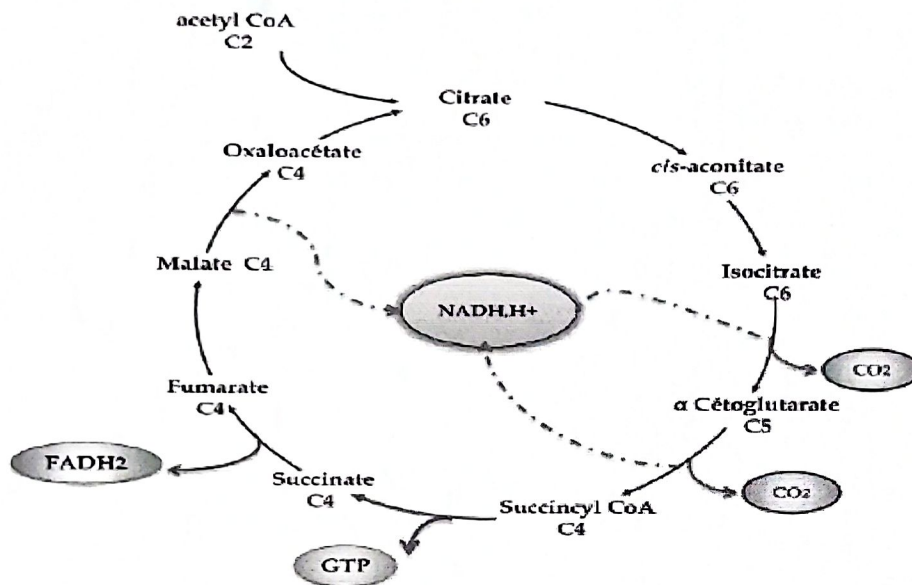
- La conversion passe par 3 étapes irréversibles :
 - Décarboxylation.
 - Oxydation.
 - Transfert du groupe acétyle sur CoA.

* Produits : CO₂, acétyle CoA et NADH, H⁺

Origines de l'acétyl-CoA:

- * Origine Glucidique
- * Origine lipidique
- * Origine Protéique

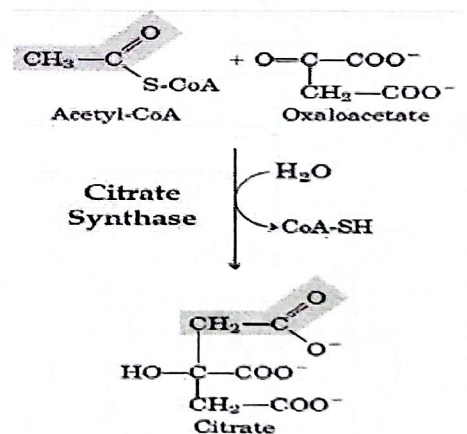
III. Les réactions du cycle de Krebs :



1- formation du citrate:

=Condensation aldolique:

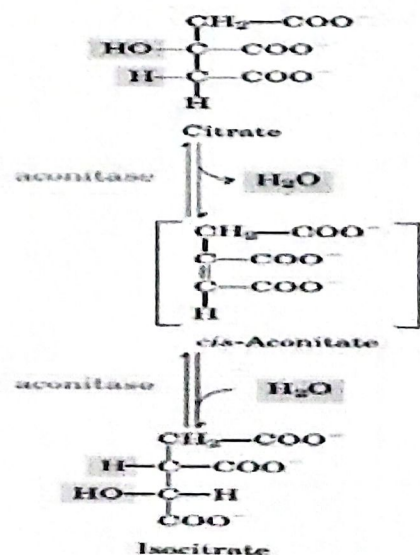
- Condensation de l'acétyl Co A avec l'Oxaloacétate en citrate.
- Enzyme : Citrate Synthase.
- Réaction irréversible, par hydrolyse de la liaison thioester.
- CoA -SH peut être recyclé pour la PDHC.
- Etape limitante : régulation +++



2-l'isomérisation du citrate:

= Déshydratation – Hydratation :

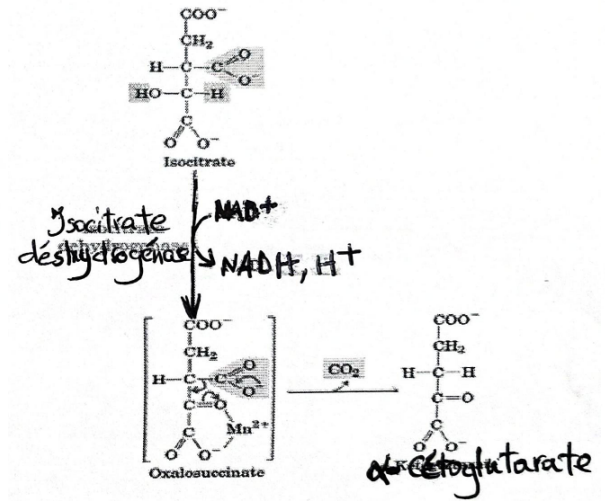
- Enzyme : Aconitate hydratase ou Aconitase.
- déshydratation du citrate en cis aconitate, suivie d'une hydratation en isocitrate.



3- l'oxydation de l'isocitrate:

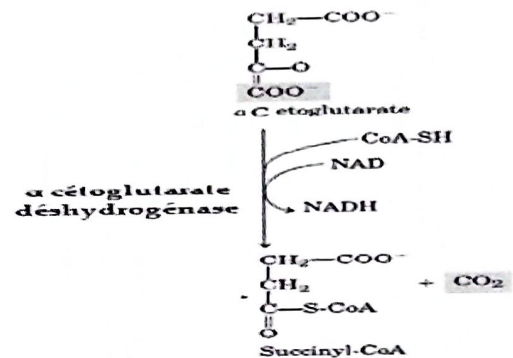
= Décarboxylation oxydative :

- 1° réaction d'Ox-Red du cycle ATC.
- Enzyme: Isocitrate Déshydrogénase
- Produit : α cétooglutarate, Génère du NADH2 et libère du Co_2 .
- Etape irréversible, limitante: régulation +++



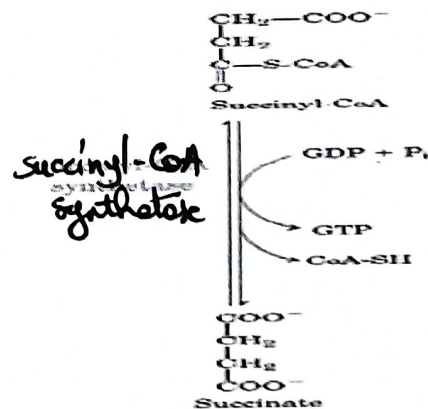
4° Décarboxylation oxydative de l' α -cétooglutarate:

- Enzyme : α -cétooglutarate déshydrogénase.
- Réduction du NAD en NADH, H^+ et libération de Co_2 .
- Etape irréversible, limitante : régulation +++



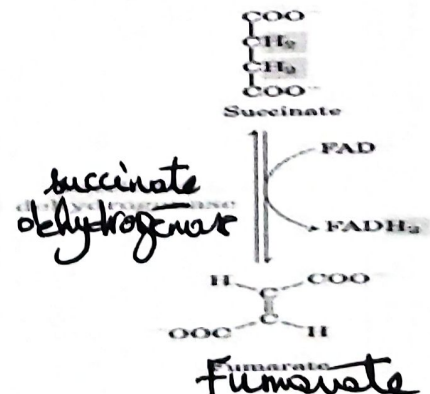
5- formation du succinate:

- Enzyme : Succinyl - CoA synthetase.
- Clivage du THIOESTER succinyl -CoA en succinate , couplé à la phosphorylation du GDP en GTP. (utilisé pour la phosphorylation des ADP en ATP)
- Une molécule d'eau est écrite pour équilibrer le bilan mais n'intervient pas dans le mécanisme de cette réaction.



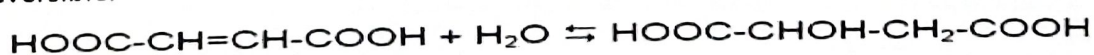
6 – l'oxydation (déshydrogénation) du succinate :

- Enzyme : succinate déshydrogénase (liée à la MMI) à coenzyme FAD.
- Réversible.



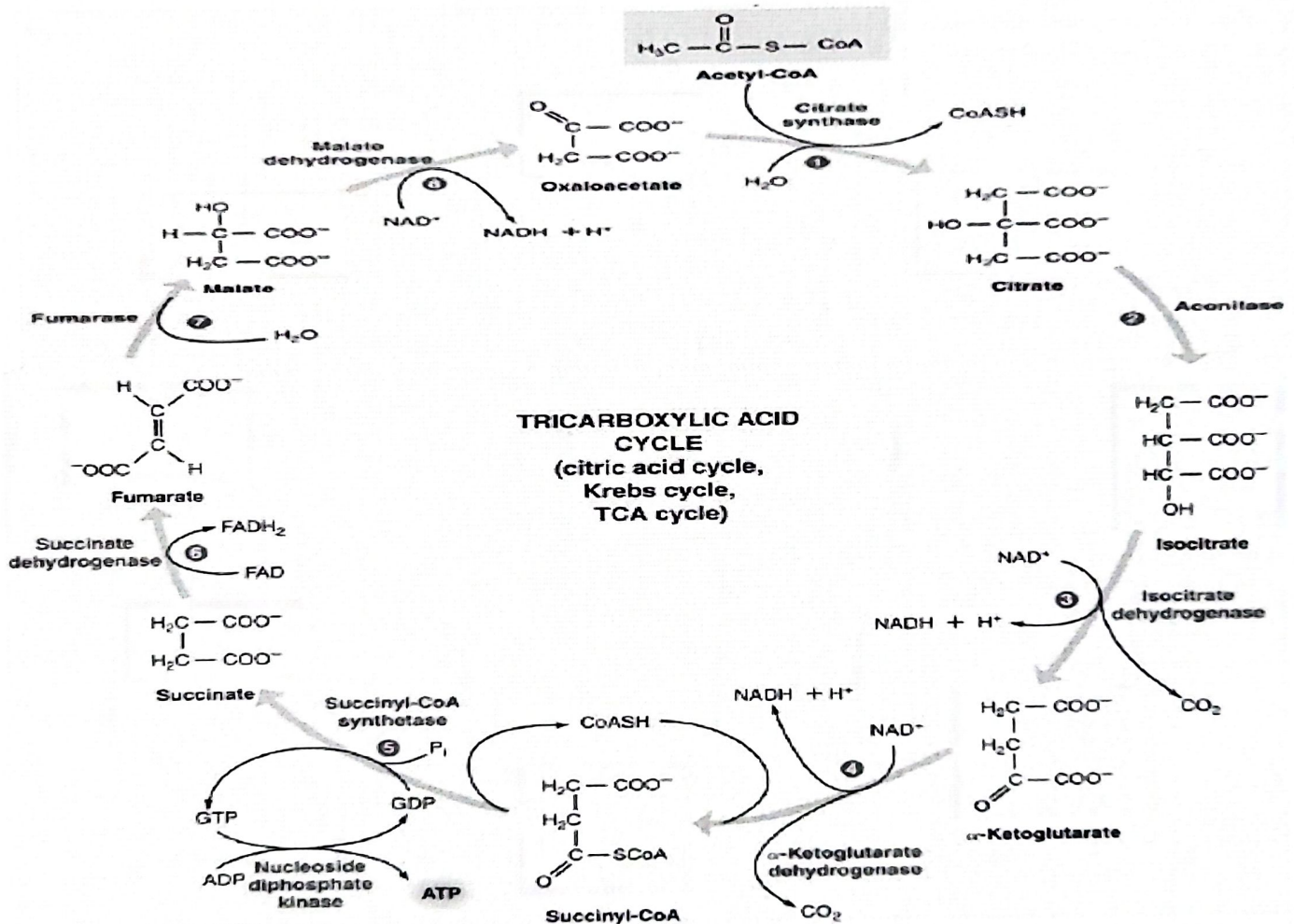
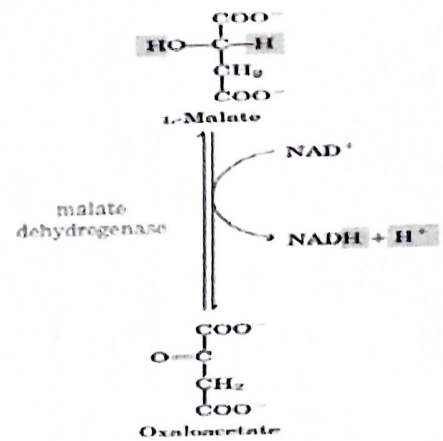
7 ° Hydratation du fumarate :

- Enzyme : fumarate hydratase ou fumarase.
- Réversible.



8° Déshydrogénation du malate:

- Dernière réaction du CK est l'oxydation du L-malate en oxalo-acétate.
- Enzyme : malate-déshydrogénase à coenzyme: NAD⁺.
- Réversible.



IV. bilan énergétique de l'oxydation d'une molécule de glucose :

Glycolyse: glucose → 2pyruvate + 2NADH, H⁺ + 2ATP 8 ATP

Pyruvate Déshydrogénase: 2pyruvate → 2acétyl CoA + 2NADH, H⁺ 6 ATP

Cycle de Krebs: acétyl CoA → 2CO₂ + 3NADH, H⁺ + FADH₂ + GTP 2x12ATP

⇒ l'oxydation complète d'une molécule de glucose donne **38 ATP**.

N.B: des expériences de marquage isotopique: ont démontré que les 2 molécules de CO₂ ne proviennent pas de l'acétyl-coA mais de l'oxaloacétate.

V. Intérêt du Cycle de Krebs : est un cycle amphibolique :

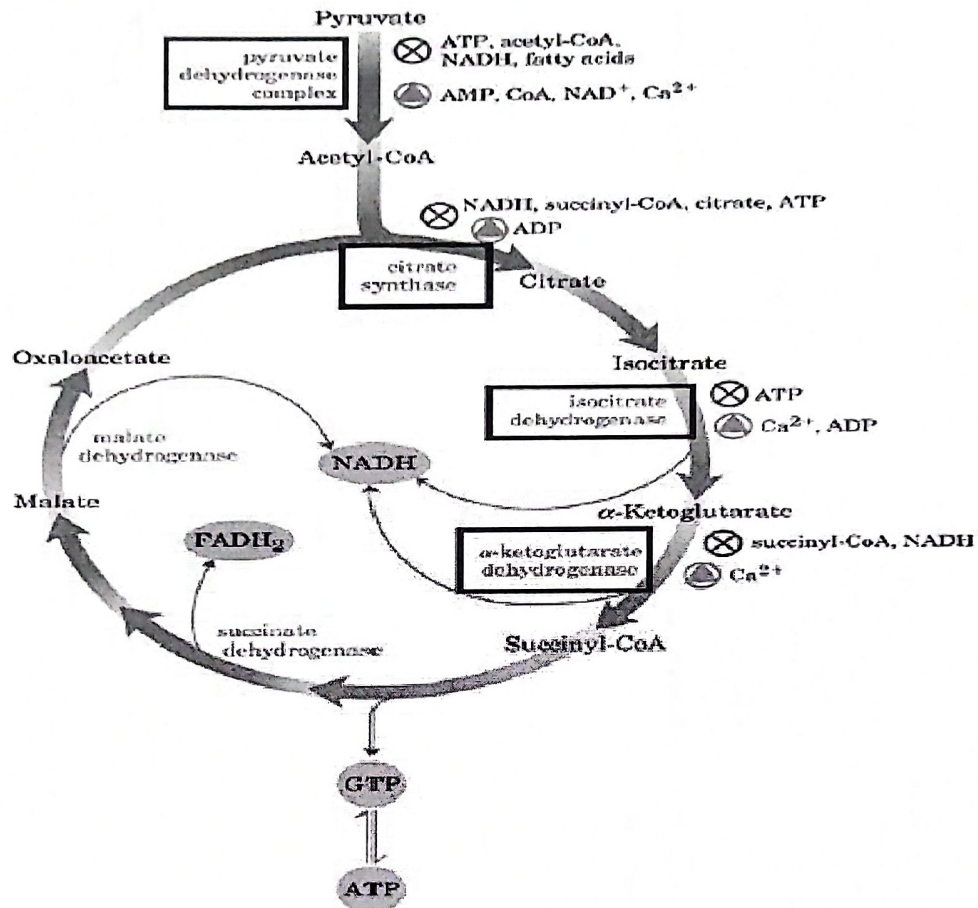
* Catabolique : Oxydations des molécules énergétiques (glucides, graisses, AA) ; génère des cofacteurs réduits riches en énergie (NADH, H⁺ et FADH₂) transformés en ATP.

* Anabolique : Production d'intermédiaires pour les biosynthèses.

- Matériaux de départ pour de nombreuses voies biosynthétiques: Néoglucogenèse. Source de précurseurs d'AA, bases nucléotidiques, Cholestérol et porphyrines (succinyl-CoA).

VI. Régulation: Les réactions irréversibles sont contrôlées par:

- La disponibilité du substrat.
- Rétro-inhibition allostérique (Inhibition du produit ATP/ NADH, H⁺)
- Modification covalente (Phosphorylation / Déphosphorylation).
- But : Adapter la vitesse en fonction des besoins cellulaires en ATP.



1- Formation de l'acétyl CoA:

- **Régulation allostérique :**
 - activateurs: NAD⁺, coA, AMP.
 - Inhibiteurs: NADH, acétyl-coA, l'ATP.
- **Régulation covalente :**

Forme phosphorylée de l'enzyme: inactive. (kinase)

Forme déphosphorylée : active. (phosphatase)

2- Oxydation de l'acétyl CoA :

- **Citrate synthase :**
 - Inhibée par le citrate, α cétooglutarate, succinyl-CoA, NADH, H⁺ et l'ATP.
 - Activé par l'OA, CoASH et l'ADP.
- **Isocitrate déshydrogénase :**
 - Activé par Ca²⁺, NAD⁺, ADP.
 - Inhibée par NADPH ou NADH, H⁺ et l'ATP.
- **α cétooglutarate déshydrogénase :**
 - Inhibé par Succinyl-CoA, NADH, ATP.
 - Activé par Ca²⁺

Conclusion:

- TCA : voie finale commune de l'oxydation des molécules énergétiques.
- fonctionne chez tous les êtres vivants, elle a lieu dans la mitochondrie (eucaryotes).
- Elle est sous le contrôle essentiellement allostérique et covalent afin de l'adapter aux besoins énergétiques.