

LE CYCLE DE KREBS

I. INTRODUCTION :

Le cycle de Krebs ; découvert en 1937 par le biochimiste anglais du même nom, est une chaîne de réactions chimiques qui prend la suite de la **glycolyse anaérobie**.

Toutefois, alors que la glycolyse est universellement répandue, ce cycle n'existe que chez les organismes aérobies, c'est-à-dire qui respirent de l'oxygène. Pour cette raison il est quelquefois improprement appelé cycle respiratoire.

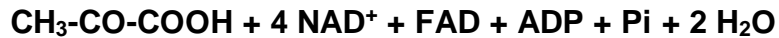
Ce n'est toutefois pas à ce stade qu'a lieu la véritable respiration cellulaire mais au suivant au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale. Son second nom de cycle des acides tricarboxylique vient de ce que deux des premiers substrats de cette chaîne, le citrate et l'isocitrate sont des acides portant trois groupements COOH.

Le cycle de Krebs ou cycle des acides tricarboxylique est un cycle enzymatique. Cela signifie que le premier substrat de cette chaîne est également le dernier. Ici l'oxaloacétate réagit avec l'acétylcoenzyme A pour donner du citrate qui sera dégradé par étapes successives en oxaloacétate et en CO₂. L'oxaloacétate est donc disponible pour effectuer un nouveau tour du cycle avec un nouveau coenzyme A.

II- LES ETAPES DU CYCLE :

- Chez les procaryotes, ce cycle se déroule dans le cytoplasme. Chez les eucaryotes, il se déroule dans la matrice des mitochondries (ce qui signifie que les eucaryotes sans mitochondrie ne peuvent pas respirer).
- Le pyruvate produit par la glycolyse dans le cytoplasme peut toutefois pénétrer librement dans la mitochondrie, les deux membranes lui étant totalement perméables. Une fois dans la mitochondrie, les choses se passent exactement comme chez les procaryotes.
- Le premier substrat du cycle de Krebs n'est pas le **pyruvate** mais l'**acétyl coenzyme A (acétyl CoA)**. La **première étape** consiste donc à transformer le pyruvate en acétyl CoA par l'intermédiaire de l'enzyme **pyruvate déshydrogénase** (gros complexe enzymatique pouvant contenir jusqu'à 60 sous unité chez E. Coli).

- Au cours de cette réaction, un CO_2 est dégagé et un NAD^+ est réduit sous forme de $\text{NADH} + \text{H}^+$. Le produit obtenu est formé d'un radical acétyl relié au co-enzyme A par l'intermédiaire d'une liaison thiol à haute énergie. C'est cette molécule qui va entrer dans le cycle de Krebs.
- Dans un premier temps, l'acétyl coenzyme A réagit avec l'**oxaloacétate** pour donner du **citrate**, grâce à la **citrate synthase**. L'énergie nécessaire à cette réaction est fournie par le clivage de la liaison avec le coenzyme A.
- Le citrate va ensuite être transformé en **isocitrate** par l'**aconitase**.
- L'isocitrate va être decarboxylé puis oxydé pour donner l' **α -cétoglutarate** avec réduction d'un autre NAD^+ en $\text{NADH} + \text{H}^+$. Il va à son tour subir une décarboxylation dont l'énergie va servir à réduire un autre NAD^+ et greffer un coenzyme A à la molécule pour produire le **succinyl coenzyme A**, par l'action de l'**alpha cétoglutarate déshydrogénase**.
- A ce stade, tous les **CO_2** du pyruvate de départ ont été dégagés, mais l'énergie est encore en partie stockée dans le succinyl coenzyme A. La libération du coenzyme A pour produire le **succinate** va dégager de l'énergie qui va permettre de produire une molécule d'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique.
- Le succinate va alors subir une déshydrogénation par la **succinate déshydrogénase** pour produire du **fumarate**, les deux hydrogènes étant récupérés par le FAD pour donner du FADH_2 .
- Cette enzyme présente une particularité par rapport aux autres du cycle, elle est intégrée à la membrane mitochondriale interne et fait partie de la chaîne respiratoire.
- Le fumarate va être hydraté en **malate** par la **fumarate déshydrogénase**.
- Le malate va ensuite être oxydé en **oxaloacétate** avec réduction d'un autre NAD^+ par la **malate déshydrogénase**.
- L'**oxaloacétate**, le substrat de départ est ainsi régénéré et prêt pour un nouveau cycle.

III- LE BILAN DU CYCLE DE KREBS :

- Pour une molécule de glucose de départ, il faut multiplier ces valeurs par deux.

Le cycle de Krebs produit donc 2 ATP, plus les deux de la glycolyse, cela fait 4 ATP. Les 4 NADH contiennent également de l'énergie qui sera transformée en 3 ATP chacun lors de l'étape suivante (soit 24 ATP) et le FADH₂ est capable d'en produire 2 (4 au total). C'est donc un total de 32 ATP produit. Il ne faut pas oublier non plus les deux NADH produit lors de la glycolyse anaérobie et qui ne sont pas consommés ici (contrairement à ce qui se passe dans la fermentation).

- Chez les eucaryotes, ils sont produits dans le cytosol et leur entrée dans la mitochondrie consomme 1 ATP, il n'en produise que 4, soit un total final de 36 ATP, ce qui représente 37% de l'énergie stockée dans une molécule de glucose récupérée, ce qui est très nettement supérieur au rendement des fermentations (2%).

- Chez les procaryotes, les réactions se produisant toutes dans le cytoplasme, le coût de l'entrée dans la mitochondrie n'existe plus et la production est de 38 ATP, le rendement est légèrement supérieur (39%).

Ce rendement est du même ordre de grandeur que les meilleurs appareils utilisant l'énergie chimique pour fonctionner tels les moteurs à explosion.

- Toutefois, l'utilisation du NADH et FADH₂ produit pour fournir de l'ATP ne dépend pas du cycle de Krebs, mais d'une chaîne séparée, la chaîne respiratoire, dont les enzymes se situent dans l'épaisseur de la membrane interne mitochondriale.

IV- ENTRETIEN ET REGULATION DU CYCLE DE KREBS :

- Le cycle de Krebs est à l'intersection de nombreuses voies métaboliques. Les différents réactifs peuvent donc être soustraits du cycle. Or il ne peut fonctionner qu'à une condition, que l'oxaloacétate qui réagit avec l'acétyl coenzyme A au début soit régénéré à la fin pour refaire un nouveau cycle.

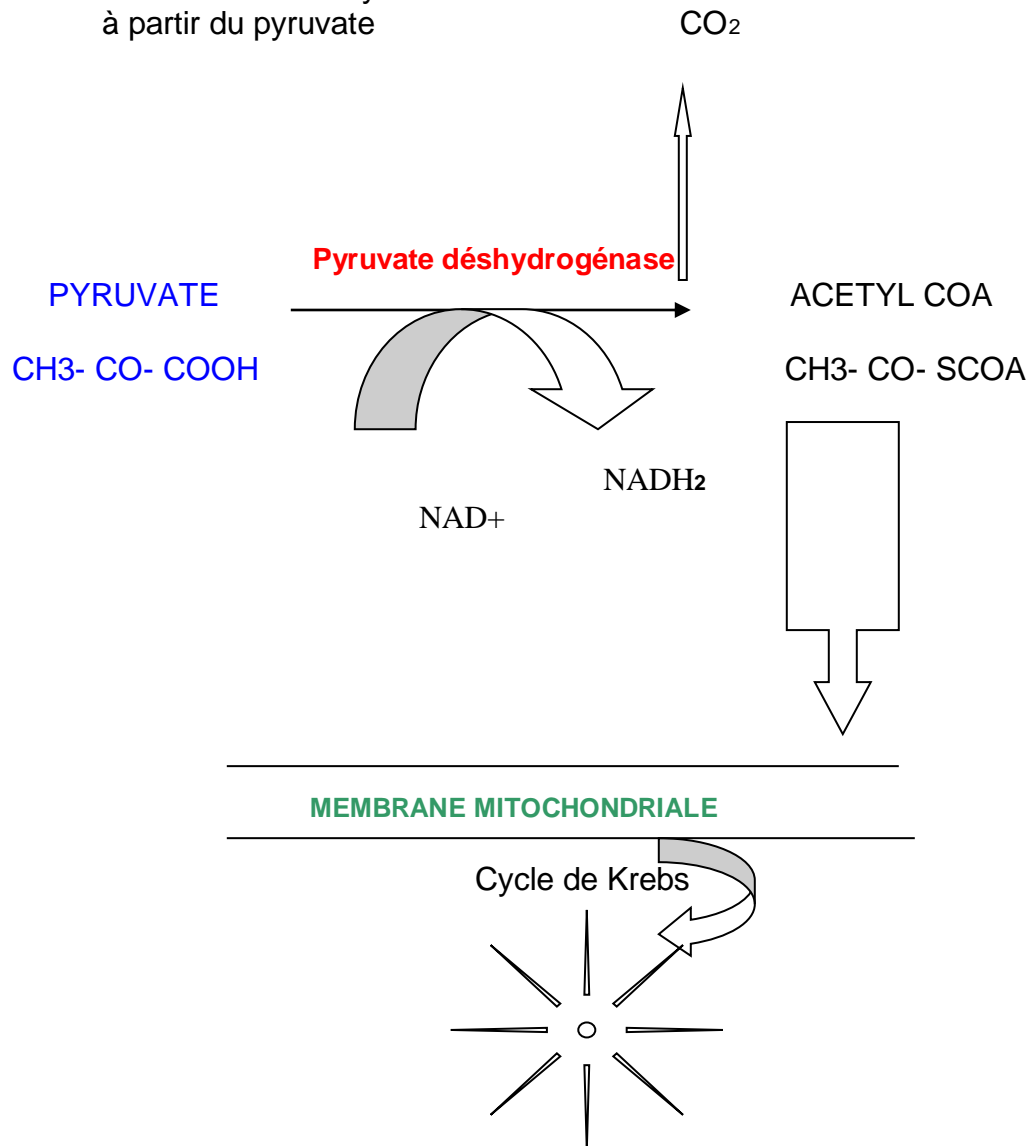
- Ces soustractions au cycle empêchent sa régénération. Pour y remédier, des voies métaboliques (en rouge sur le schéma) permettent de produire de l'oxaloacétate et du malate à partir du phospho énoyl pyruvate, le substrat précédent le pyruvate dans la glycolyse.

Ces deux produits peuvent ensuite traverser la double membrane mitochondriale pour relancer le cycle.

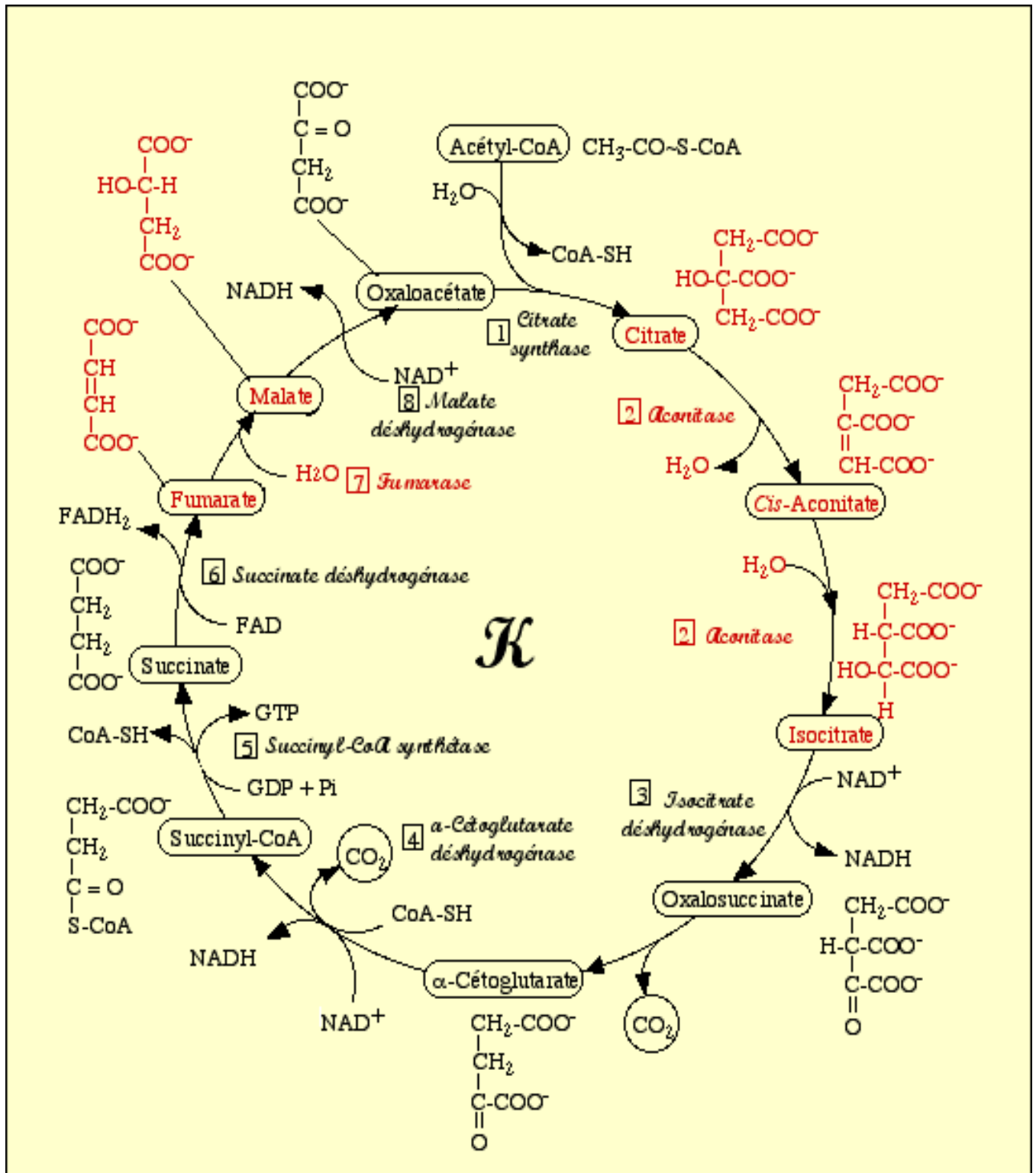
Pr. ALLOUI .AS
BIOCHIMIE. CHUC.
2021

1ère étape :

formation de l'acetyl COA
à partir du pyruvate



Les étapes du cycle de Krebs



REACTIONS PERMETTANT DE PRODUIRE AOA ET LE MALATE.

