

CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

CYCLE DE KREBS

Dr M. DJEDDI
Faculté de médecine Annaba
2^{ème} année médecine

PLAN

I/ INTRODUCTION

II/ LOCALISATION

III/ ROLES

IV/ VUE D'ENSEMBLE DU CYCLE DU CITRATE

V/ ORIGINES DE L'ACETYL COA

VI/ ETAPES

VII/ BILAN ÉNERGÉTIQUE

VIII/ REGULATION

XI/ ANOMALIES DU CYCLE

X/ CONCLUSION

I / INTRODUCTION

* Le cycle de Krebs est la voie du catabolisme **oxydatif aérobie** du groupement acétyle sous forme active d'acétyl coenzyme A (acétyl co A).

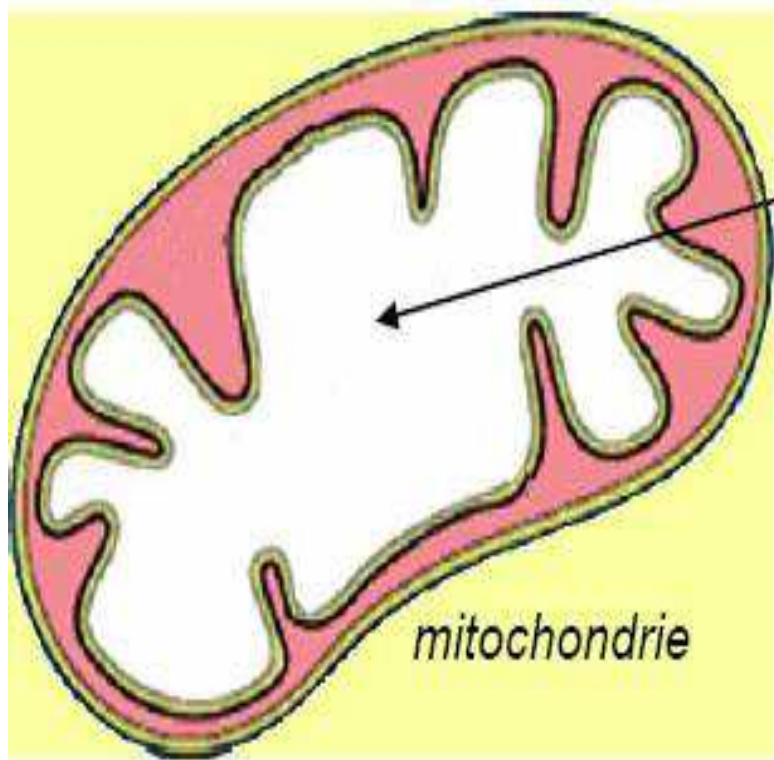
* l'acétyl coA est le centre de l'union du catabolisme des glucides, des lipides , et des protéines .

Dans les cellules animales et végétales ,toutes les enzymes catalysant cette voie sont mitochondriales.

I/ INTRODUCTION

- L'oxydation de l'acétyl CoA est celle qui contribue le plus à la synthèse de l'ATP.
- Double intérêt:
 - Production d'énergie
 - Production d'intermédiaires pour les réactions de biosynthèse

II/ LOCALISATION



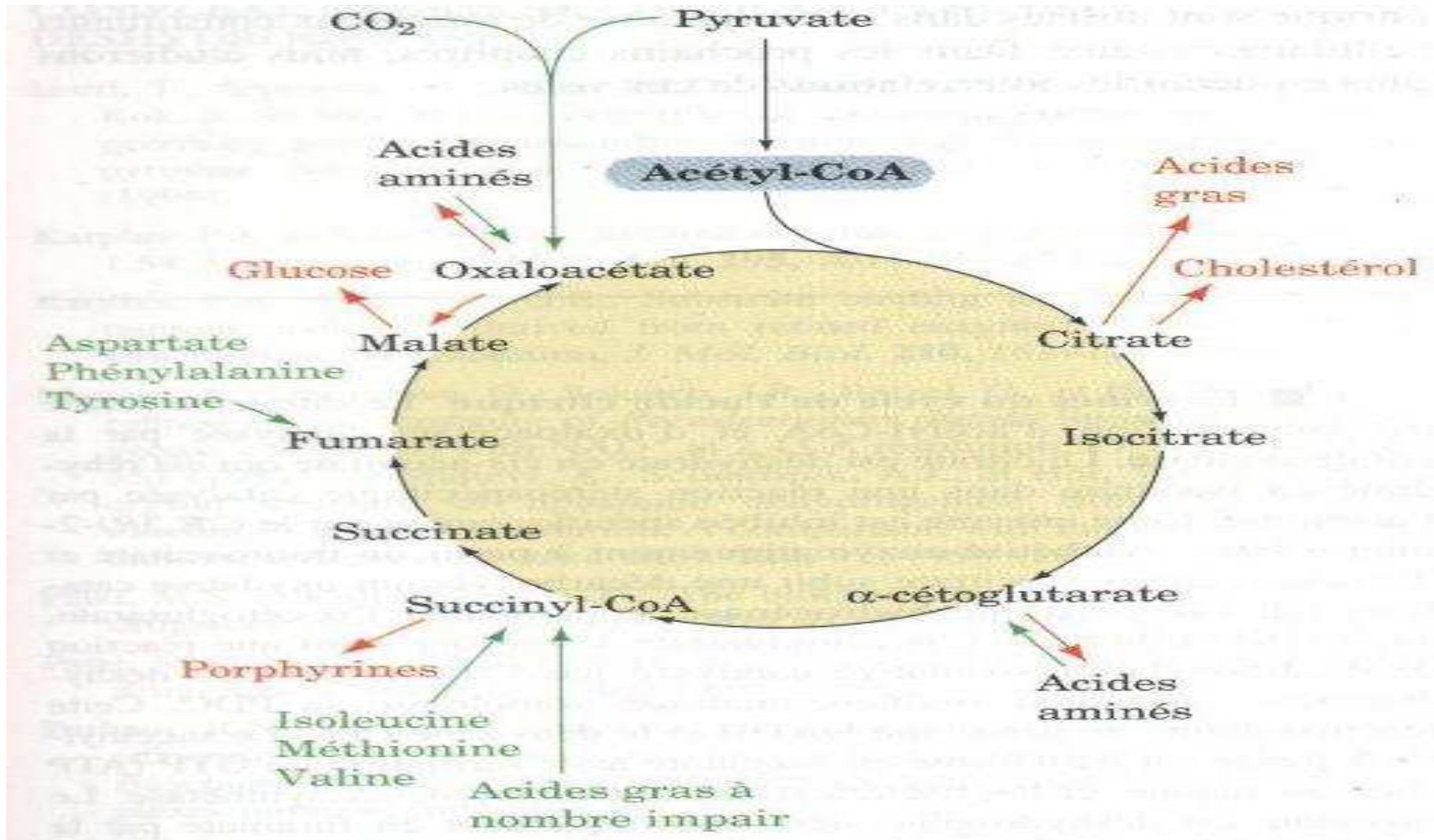
Toutes les cellules **sauf** les GR

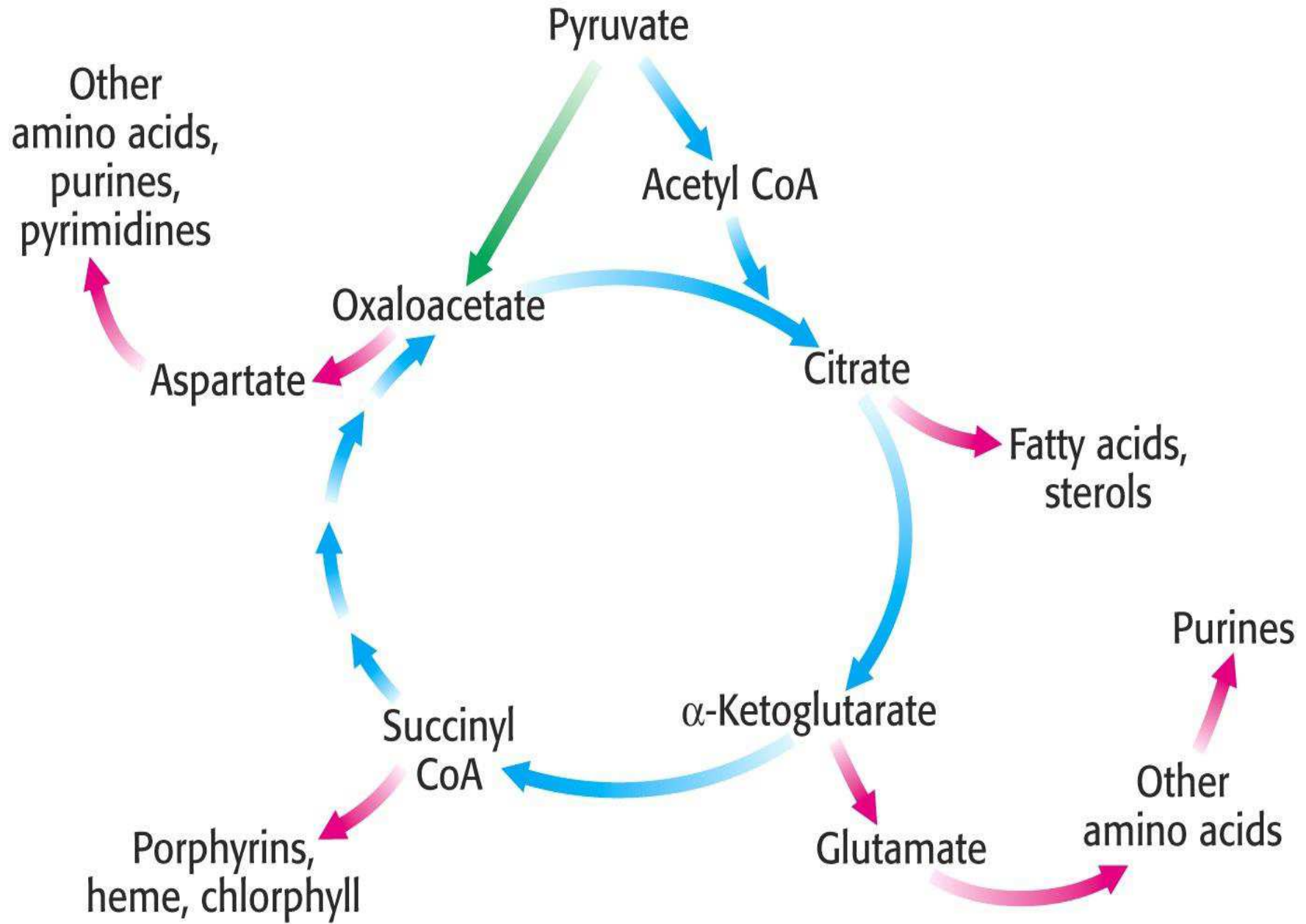
8 réactions coordonnées, dans la matrice mitochondriale en aérobie, catalysées par 7 ENZ solubles et 1 enzyme fixée à la membrane interne mitochondriale.

III/ ROLE DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

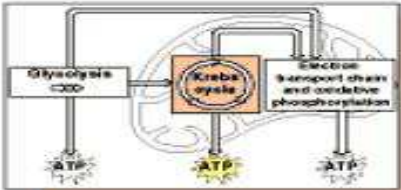
- 1) L'acétyl-CoA est une source d'énergie: la réoxydation des coenzymes réduits NADH,H⁺ et FADH₂ par la chaîne respiratoire couplée à la phosphorylation oxydative produit de l'ATP.
- 2) Le cycle fournit également des intermédiaires qui sont:
 - * **le point d'arrivée de certains catabolites** (AG à nombre impair d'atome de carbone ,AA glucoformateurs).
 - * **le point de départ de certains anabolites** menant à des molécules d'intérêt biologique (AA, porphyrines, nucléotides puriques et pyrimidique...)

Le cycle de krebs participe à la fois **au catabolisme** et a **l'anabolisme** c'est une plaque tournante du métabolisme ,il est dit Amphibolique .

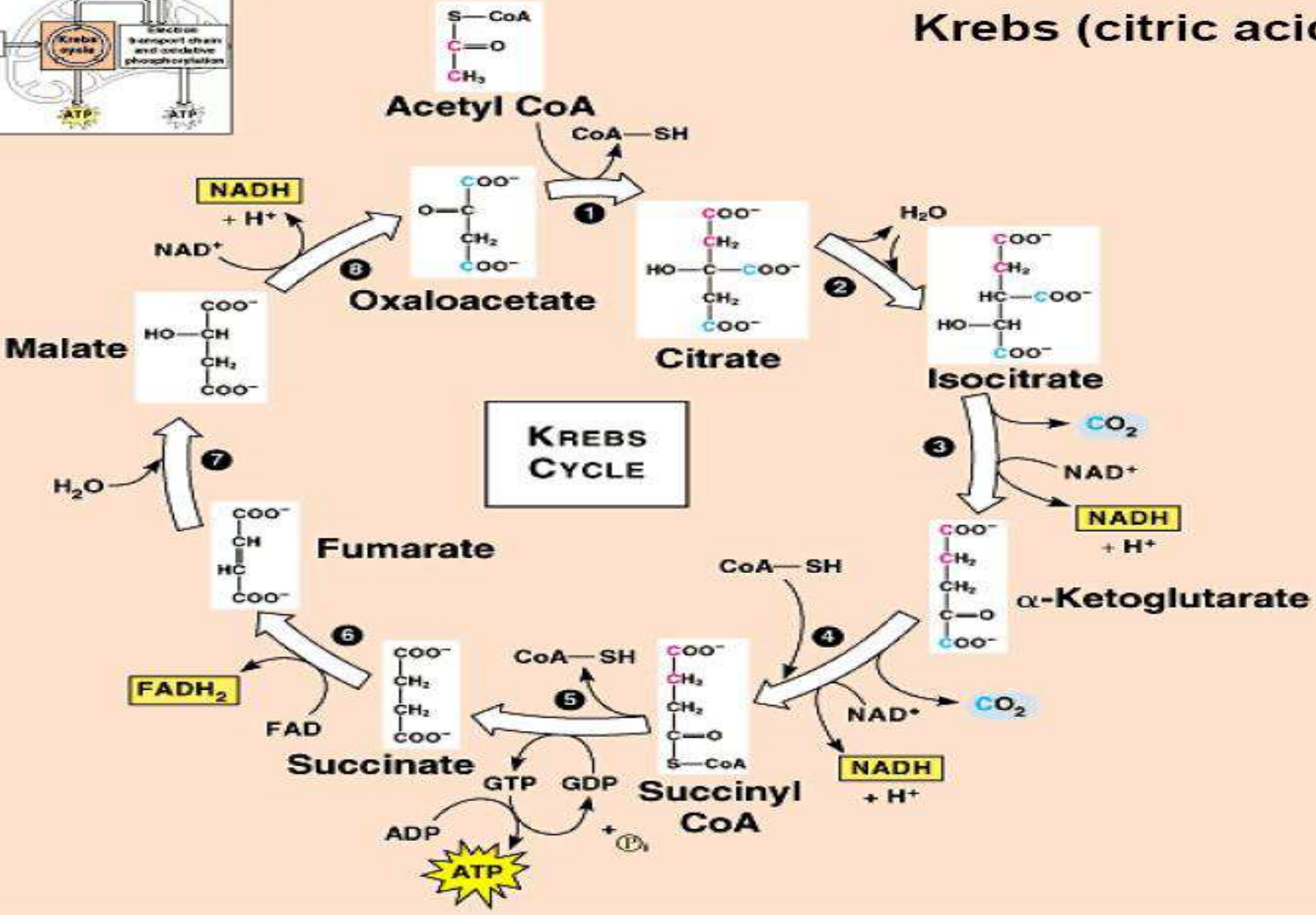




IV/ VUE D'ENSEMBLE DU CYCLE



Krebs (citric acid) cycle



V/ ORIGINES DE L'ACÉTYL COA

-----> Triple:

1) Glucidique : la glycolyse catabolise les hexoses en pyruvate qui sera transformé dans la mitochondrie en acétyl coA par la Pyruvate déshydrogénase

2) Lipidique :

❖ β oxydation des AG.

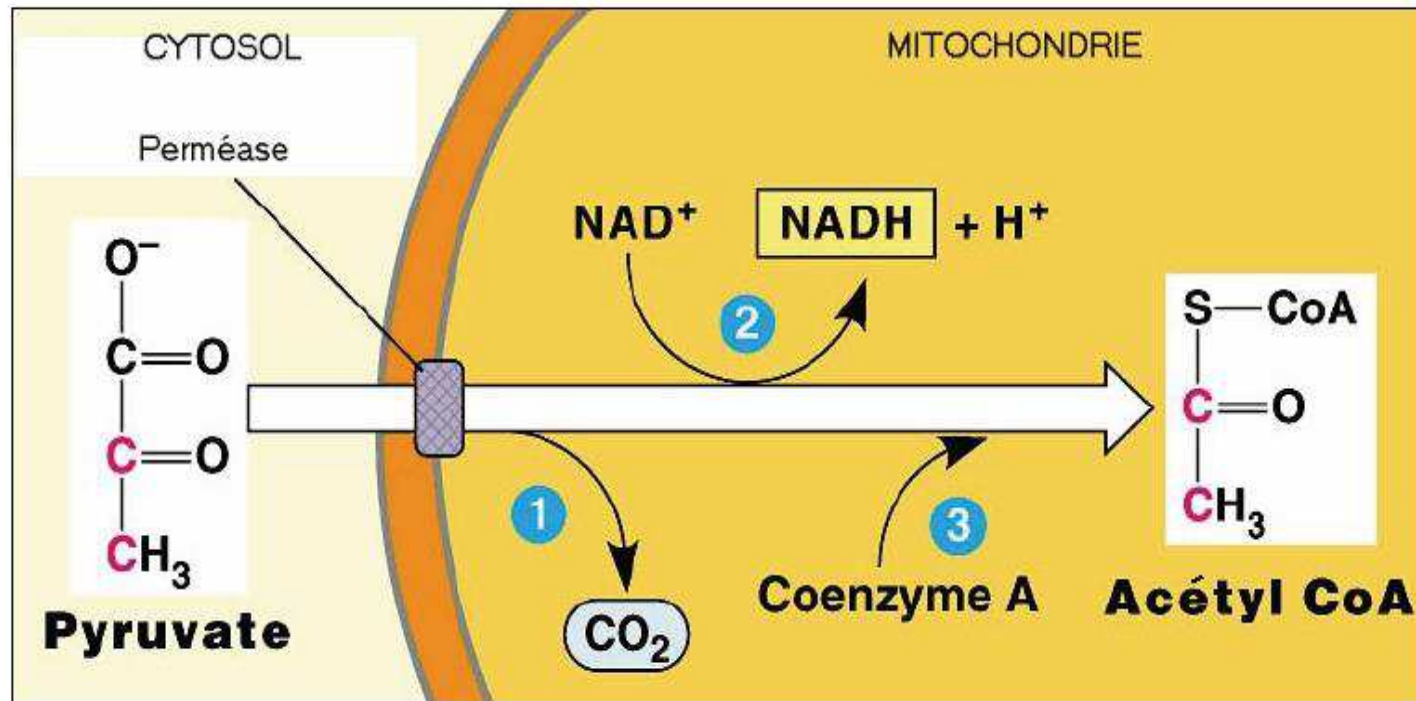
❖ catabolisme dans les tissus extra hépatiques des corps cétoniques (synthétisés dans le foie en période de jeune à partir des AG et aa cétoformateurs) .

3) Protéique :

- ❖ Le catabolisme de la plupart des aa rejoint le pyruvate ou l'acétyl coA lui-même .
- ❖ Certains aa sont catabolisés en intermédiaires du cycle .

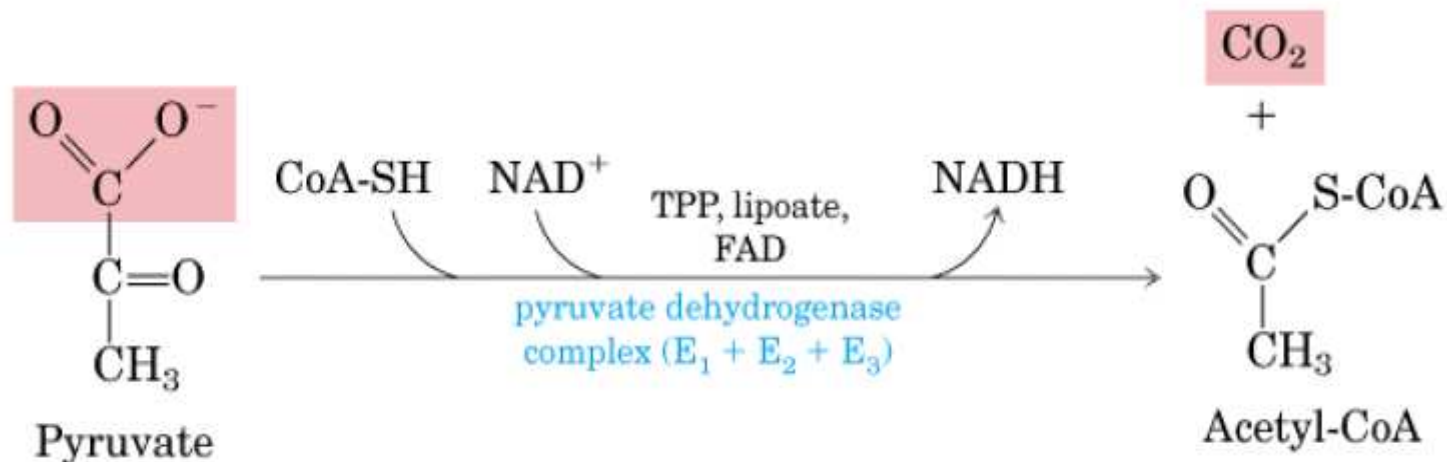
Formation de l'acétyl coA à partir du pyruvate :

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



Décarboxylation oxydative du pyruvate :

En condition aérobie : le pyruvate est transformé en acétyl CoA dans la **matrice mitochondriale**.



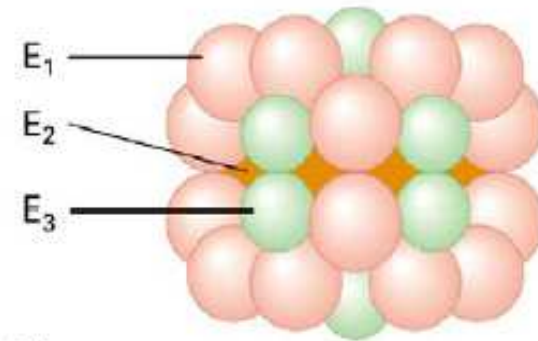
Décarboxylation oxydative
Irréversible

La pyruvate déshydrogénase

Complexe **multienzymatique** (102 chaînes protéiques) : comportant **trois** activités enzymatiques élémentaires (E1, E2, E3) qui nécessitent 5 cofacteurs.

Les **5 coenzymes** sont :

- thiamine pyrophosphate TPP
- lipoate (L(SH)₂)
- flavine adénine dinucléotide (FAD)
- coenzyme A (CoA-SH)
- nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺)



E1 : Pyruvate déshydrogénase

E2 : Dihydrolipoyl acétyltransférase

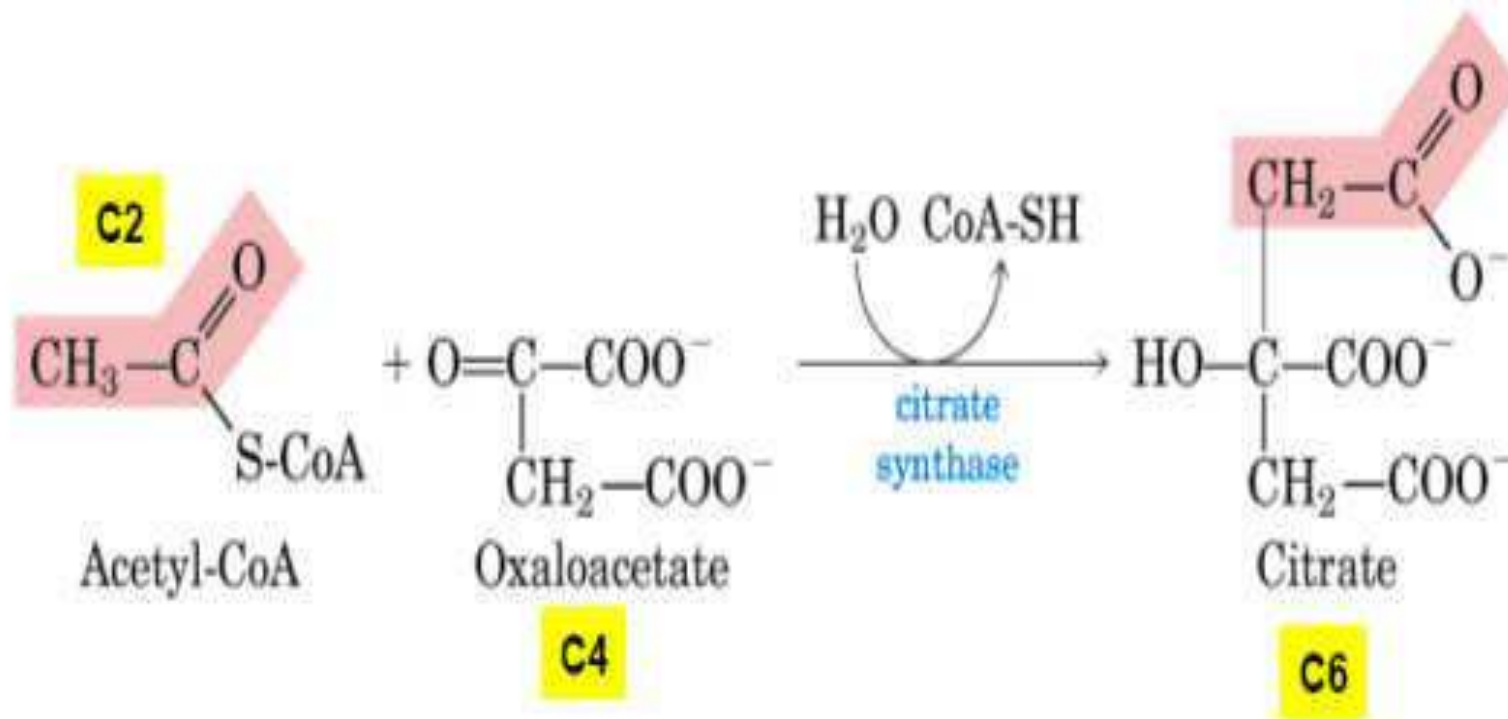
E3 : Dihydrolipoyldéshydrogénase

VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

1/ Formation du citrate:

- Condensation du résidu acétyl de l'acétylCoA avec l'oxaloacétate sous l'action de la citrate synthétase.
- **Produit obtenu:** citrate
- Réaction **irréversible** et fortement **exergonique** (peut se dérouler même si la concentration en oxaloacétate est faible)

VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE



VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

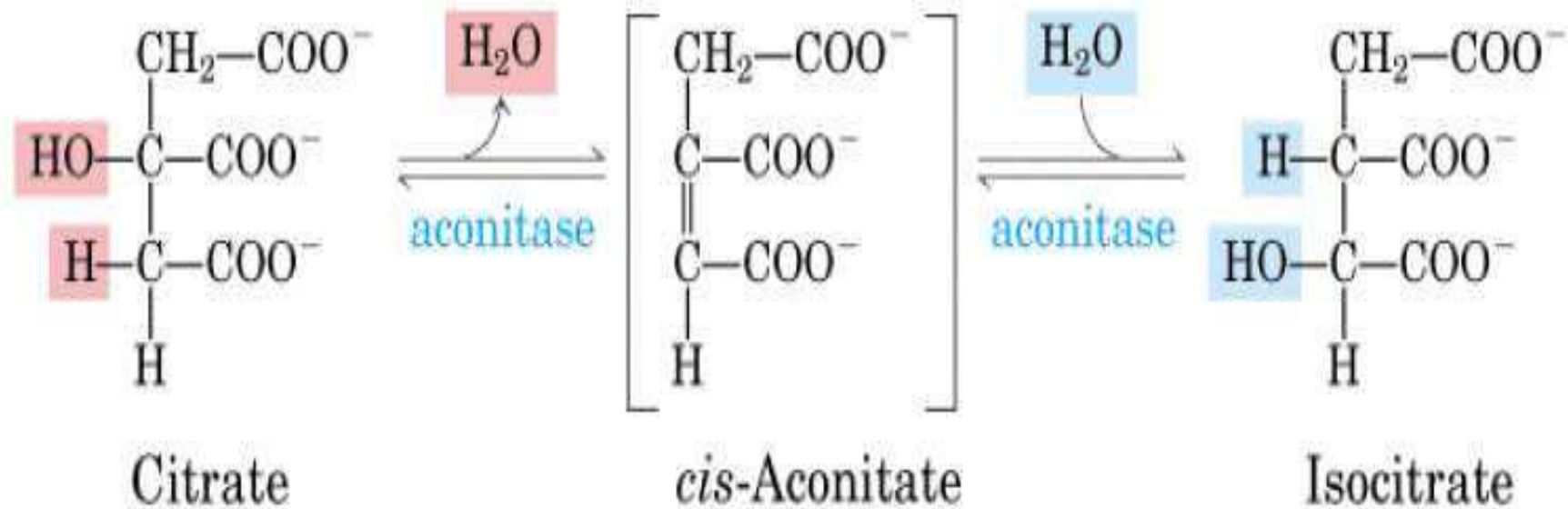
2/ Isomérisation du citrate en isocitrate:

- Se déroule en **deux étapes**:

Déshydratation en cis-aconitate suivie immédiatement d'une **réhydratation** en isocitrate sous l'action d'une aconitase

- Consiste à déplacer le groupement OH du citrate pour former une fonction alcool secondaire qui peut être oxydée
- **Réversible** mais s'effectue dans le sens de la formation de l'isocitrate car celui-ci est rapidement consommé

VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

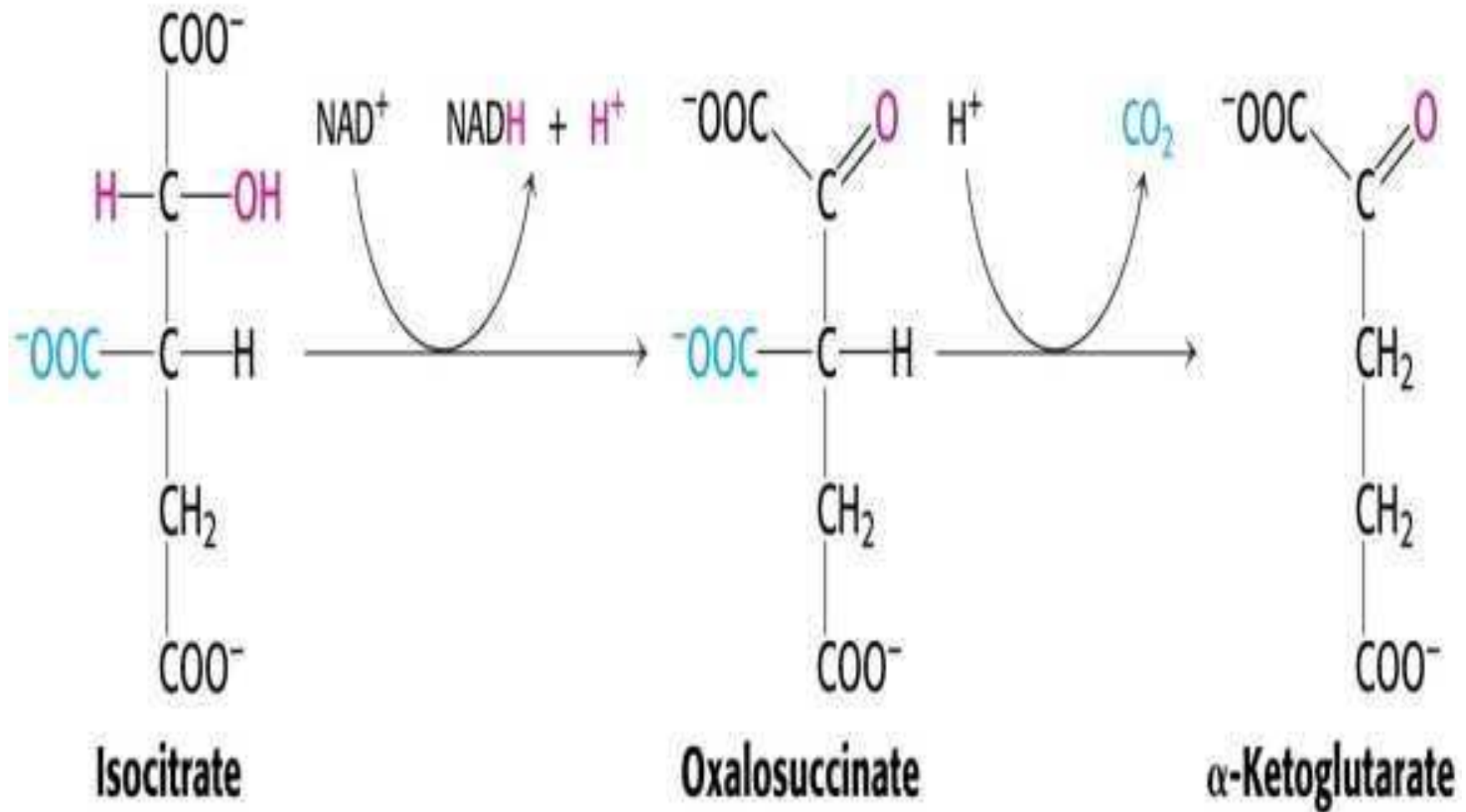


VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

3/ Décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α cétooglutarate:

- Se déroule en **deux étapes**:
 - **Déshydrogénation** de l'isocitrate en oxalosuccinate (produit instable)
 - **Décarboxylation** de l'oxalosuccinate en α cétooglutarate
- Catalysée par l'isocitrate déshydrogénase en présence de Mn^{++} ou de Mg^{++}

VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

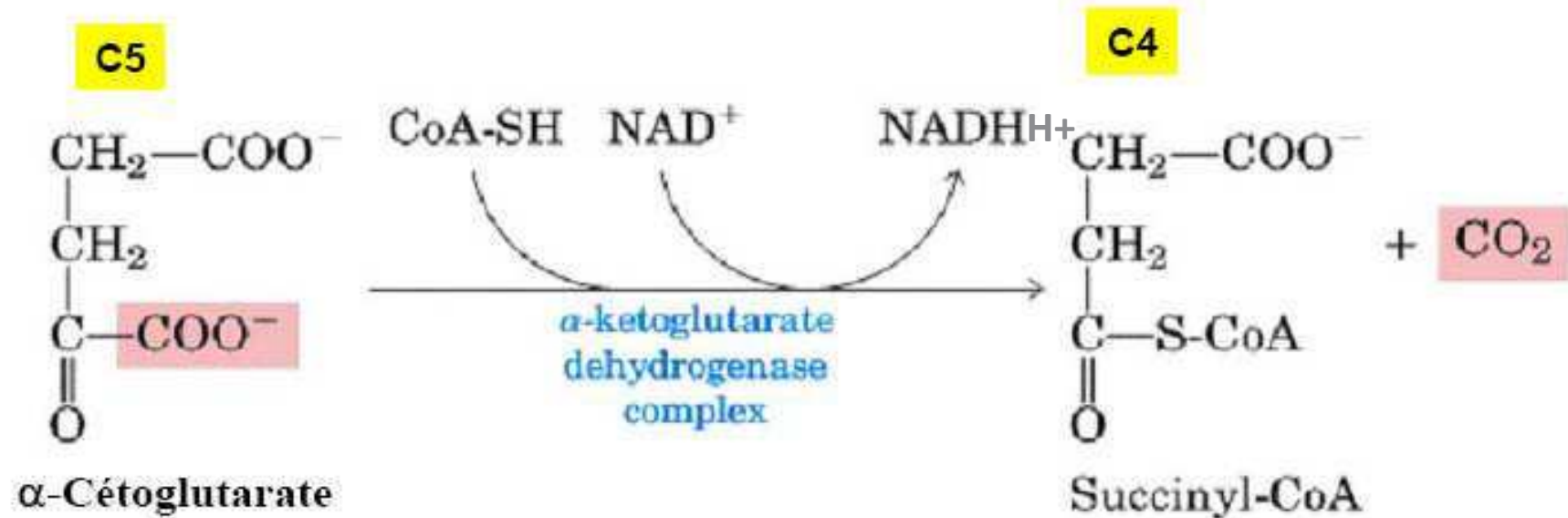


VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

4/ Décarboxylation oxydative de l' α cétooglutarate en succinyl CoA:

- Réaction analogue à celle du pyruvate
- Catalysée par **un complexe α cétooglutarate déshydrogénase**
(complexe multienzymatique à 5 coenzymes)
- **Irréversible**
- **Produit obtenu:** succinyl CoA

VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE



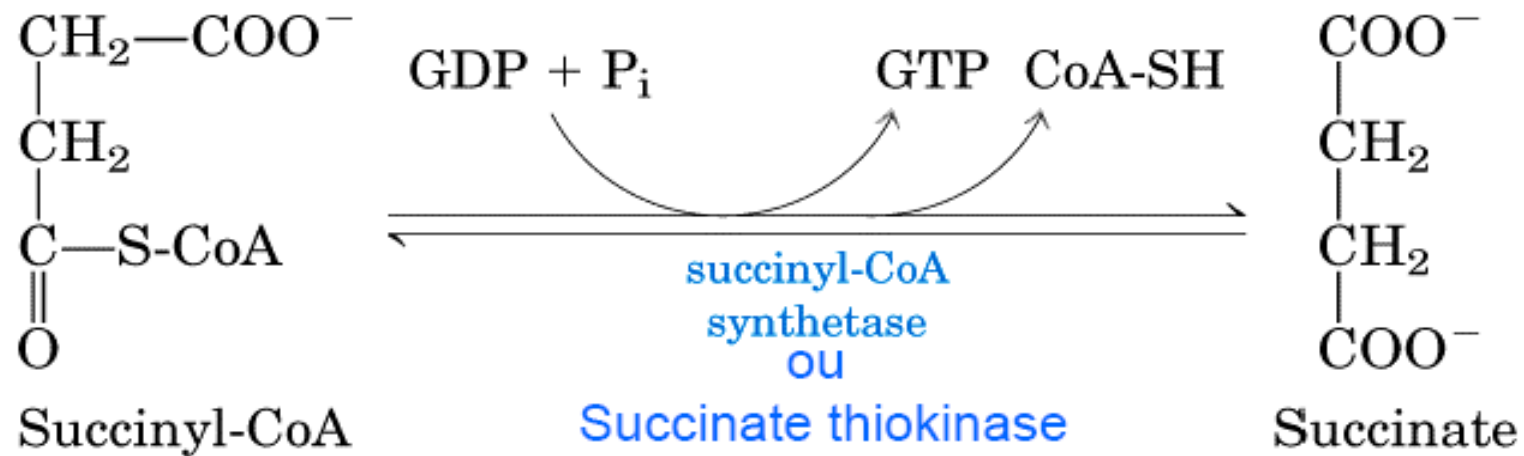
VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

5/ Formation du succinate:

- Réaction de **clivage** du thioester du succinyl CoA (liaison riche en énergie) couplée à la phosphorylation du GDP
- Catalysée par la succinyl CoA synthétase ou succinate thiokinase
- La régénération de l'ATP par le GTP est catalysée par l'adénosine diphosphokinase



VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

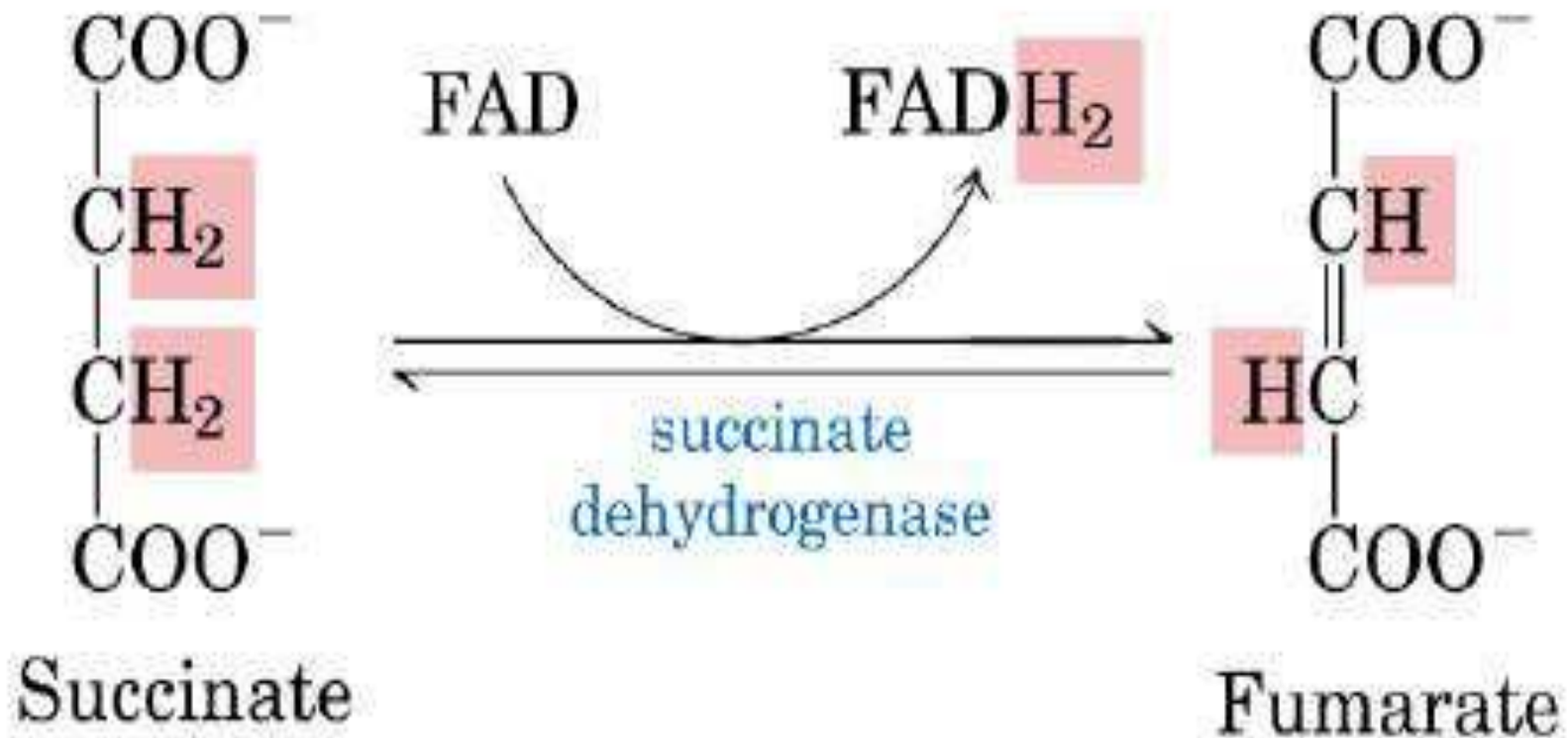


VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

6/ Déshydrogénation du succinate en fumarate:

- Catalysée par la succinate déshydrogénase
- Ne libère pas suffisamment d'énergie pour réduire le NAD⁺ si bien que c'est le FAD qui est réduit en FADH₂

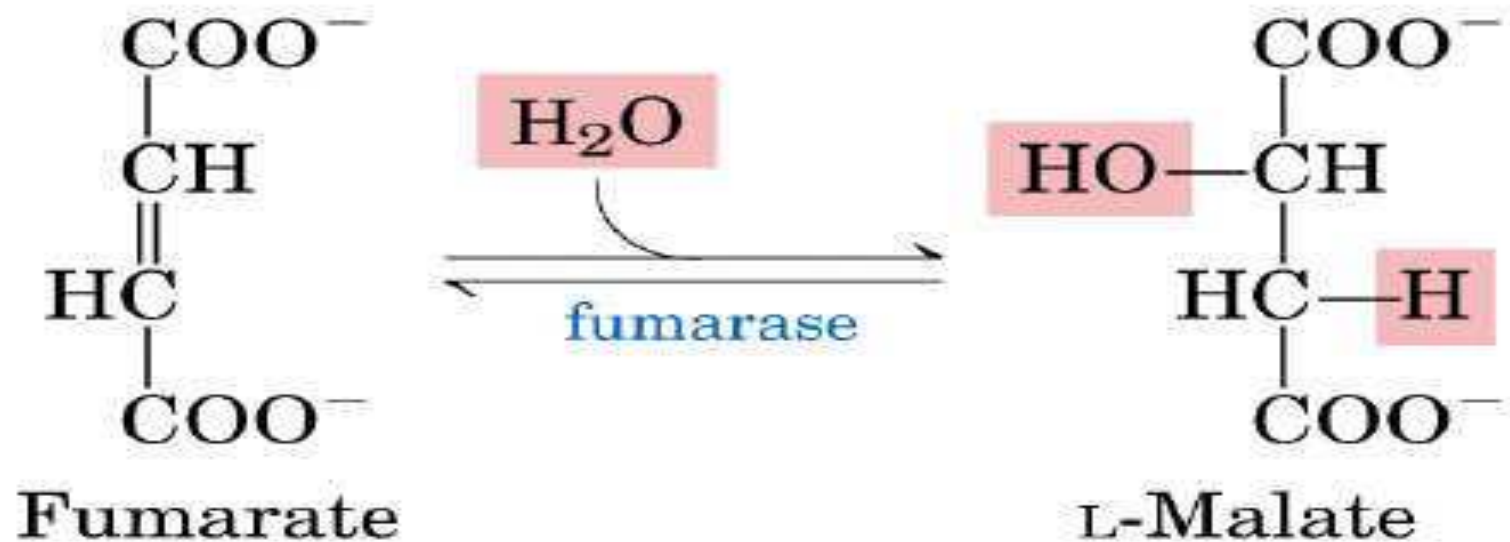
VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE



VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

7/ Hydratation du fumarate en L malate:

La fumarase fixe une molécule d'H₂O sur le fumarate pour former le L - malate

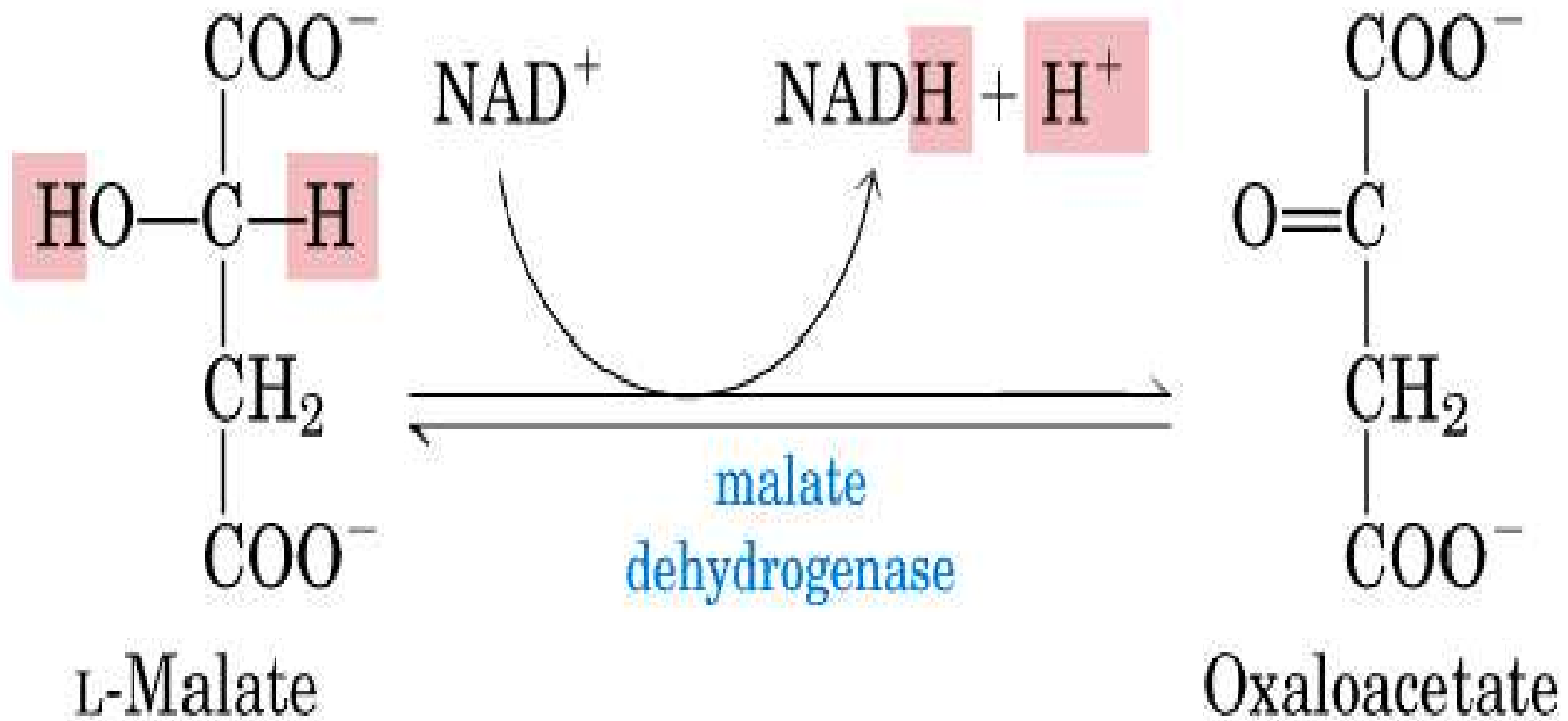


VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

8/ Régénération de l'oxaloacétate:

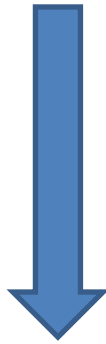
- Déshydrogénation du L-malate en oxaloacétate sous l'action de la malate déshydrogénase
- L'équilibre de cette réaction est en faveur du malate mais comme l'oxaloacétate est vite consommé, la réaction s'effectue dans le sens de l'oxaloacétate

VI/ ETAPES DU CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE



VII/ BILAN DU CYCLE DU CITRATE

Acétyl CoA + 3 NAD⁺ + FAD + GDP + Pi + 2H₂O



2CO₂ + 3NADH, H⁺ + FADH₂ + GTP + CoA

VII/ BILAN DU CYCLE DU CITRATE

Pour un tour de cycle:

CYCLE DU CITRATE	BILAN ENERGETIQUE
1 GTP	1 ATP
3 NADH,H+	9 ATP
1 FADH ₂	2 ATP
TOTAL	12 ATP

BILAN ENERGETIQUE DE L'OXYDATION COMPLETE D'UNE MOLECULE DE GLUCOSE

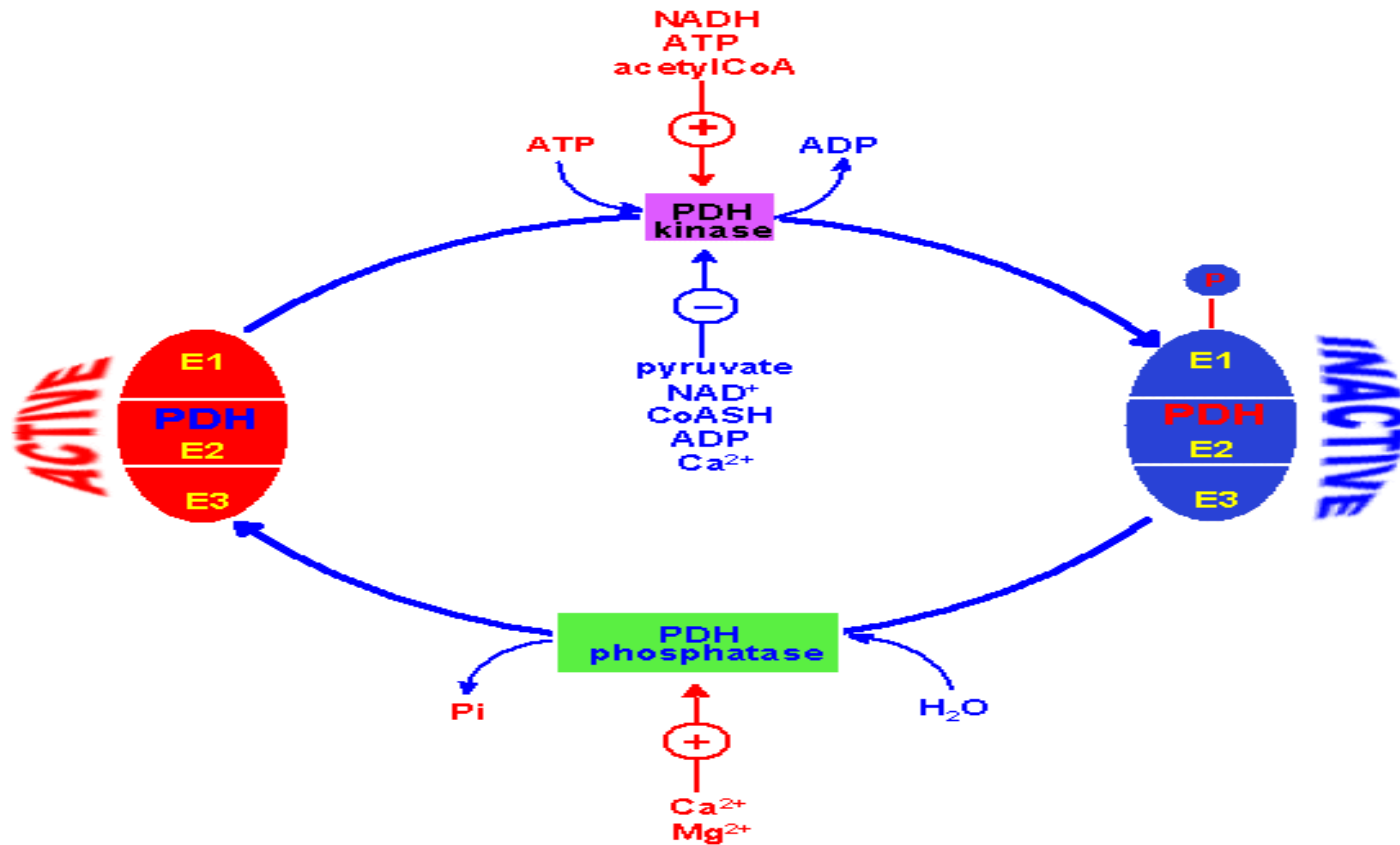
	VOIE DIRECTE	PHOSPHORYLATION OXYDATIVE
GLYCOLYSE	2 ATP	2 NADHH+ = 6 ATP
DECARBOXYLATION OXYDATIVE		2 NADHH+ = 6 ATP
CYCLE DE KREBS	2 GTP = 2 ATP	6 NADHH+ = 18 ATP 2 FADH2 = 4 ATP
	4 ATP	34 ATP
TOTAL = 38 ATP		

VIII/ REGULATION DU CYCLE DU CITRATE

- **BUT** : La vitesse du cycle est ajustée pour être adaptée aux besoins cellulaires en ATP et /ou en intermédiaires métaboliques
- **Deux niveaux de contrôle:**
 - **Formation de l'acétyl CoA:** à travers la régulation de l'activité de la pyruvate déshydrogénase
 - **Oxydation de l'acétyl CoA:** à travers la régulation de l'activité de la citrate synthétase, de l'isocitrate déshydrogénase et de l' α cétooglutarate déshydrogénase
- Ces déshydrogénases sont activées par les ions Ca^{++} dont la concentration augmente au cours de la contraction musculaire

Régulation au niveau du complexe enzymatique de la PDH

- Cette enzyme commande le flux d'entrée dans le cycle de l'acétyl coA d'origine glucidique.
- La régulation du complexe enzymatique de la PDH ne concerne que la pyruvate déshydrogénase (E1).
- 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**.



copyright 1998 S.Marchesini

○La phosphorylation (inactivation) : est catalysée par la PDH kinase activée par : L'ATP ; NADH; et l'acetyl coA et inhibée par : pyruvate ; coA; ADP

○La déphosphorylation (activation) :est catalysée parla PDH phosphatase activée dans le muscle par le calcium et dans le tissu adipeux par l'insuline .

VIII/ REGULATION DU CYCLE DU CITRATE

CITRATE SYNTHETASE

- INHIBITION PAR L'ATP

- INHIBITION PAR LE CITRATE

ISOCITRATE DESHYDROGENASE

- ACTIVATION PAR L'ADP

- INHIBITION PAR LE NADH, H⁺
ET L'ATP

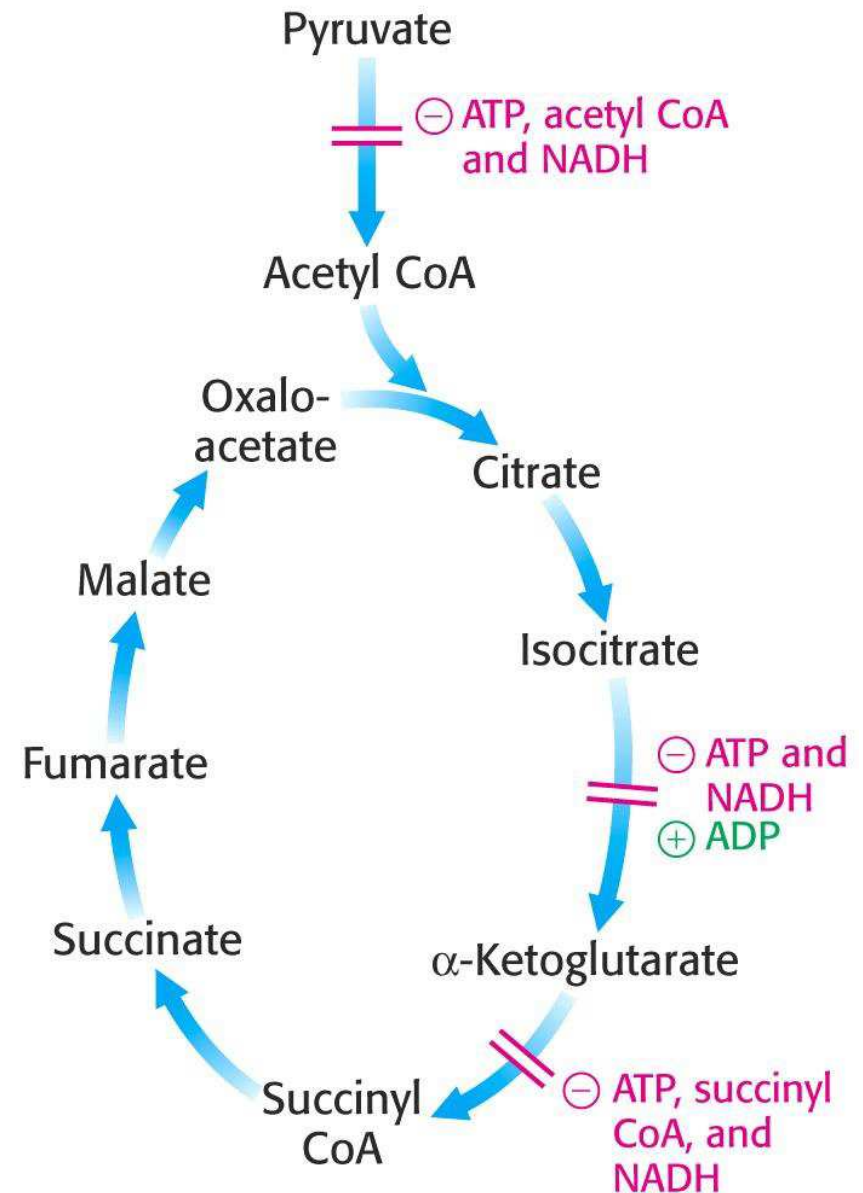
α CETOGLUTARATE
DESHYDROGENASE

- INHIBITION PAR LE SUCCINYL
CoA ET LE NADH, H⁺

En résumé:

le cycle de l'acide citrique:

- Est **accélééré** lorsque les besoins énergétique cellulaires sont **insatisfaits** ce dont témoignent l'augmentation des rapports : $\text{NAD}^+/\text{NADH};\text{H}^+$; ADP/ATP ; $\text{CoA}/\text{acétyl CoA}$.
- est **freiné** lorsque les besoins énergétiques sont **satisfaits** ce dont témoignent la diminution de ces rapports .



IX / ANOMALIES DU CYCLE

- * Ces anomalies se présentent essentiellement comme des encéphalopathies progressives accompagnées d'une acidurie organique.
- * Ils sont extrêmement rares; seuls les déficits en **α cetoglutarate 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.
- *Le dysfonctionnement du cycle diminue la production de coenzymes réduits avec détournement de l'acétyl COA vers la cétogenèse.

X / Conclusion :

En dehors de son rôle dans le métabolisme énergétique la voie du cycle de Krebs est au centre du métabolisme intermédiaire : des produits terminaux provenant de nombreux processus cataboliques sont apportés au cycle pour y servir de carburant ; d'autres intermédiaires quittent le cycle pour être utilisés comme précurseurs dans un certain nombre de voies de biosynthèse .

Merci pour votre attention