

[COURS N°1 et 2] :

INTRODUCTION
AU METABOLISME
ET RESPIRATION
CELLULAIRE

<http://courspremiere.com>

I. Généralités

Définition du métabolisme : c'est l'ensemble des réactions biochimiques de l'organisme.

Ces réactions biochimiques sont :

- Organisées en voie métabolique.
- Interconnectées.

A.2 grandes classes de voie métabolique

Ces 2 grandes classes de voie métabolique sont :

- Le **catabolisme** : c'est le processus de **dégradation** des éléments.
- L'**anabolisme** : c'est le mécanisme de **biosynthèse** des éléments.

Catabolisme

Anabolisme

Environnement

Macromolécules du vivant



Aliments

Dégradés en petites molécules :

- Acides aminés pour les protéines
- Oses pour les glucides
- Acides gras pour les lipides
- Nucléotides (libèrent des précurseurs pour l'anabolisme)

- Protéines
- Polysaccharides
- Lipides
- Acides nucléiques

Dégradation oxydative



Fournit de l'énergie pour l'anabolisme

↓
Déchets

CO₂, H₂O, NH₃

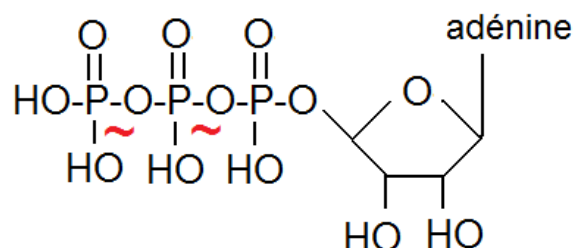


Mécanique de la chaleur

B. Les transferts d'énergie

Les transferts d'énergie sont réalisés par des transporteurs activés.

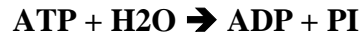
1. L'ATP



liaisons riches en énergie

C'est la molécule universelle de transport d'énergie. C'est en quelque sorte « l'unité monétaire internationale de l'énergie ». Elle est directement utilisable

Il y a deux liaisons riches en énergie. Elles stockent l'énergie et la relarguent par hydrolyse.



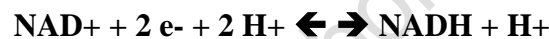
Energie théorique $\Delta G^\circ = - 7.3\text{kcal/mol}$

En pratique in vivo, la cellule récupère 12 kcal/mol grâce à la force ionique dans la cellule et la concentration des cations comme Mg^{2+} .

2. NADH ET FADH₂

NADH et FADH₂ sont des intermédiaires activés qui réalisent le transport d'électrons riches en énergie.

- NAD⁺ est la nicotinamide adénine dinucléotide (dérivé de la vitamine PP ou B3)



NADH est la forme activée réduite.

- FAD est la flavine adénine dinucléotide

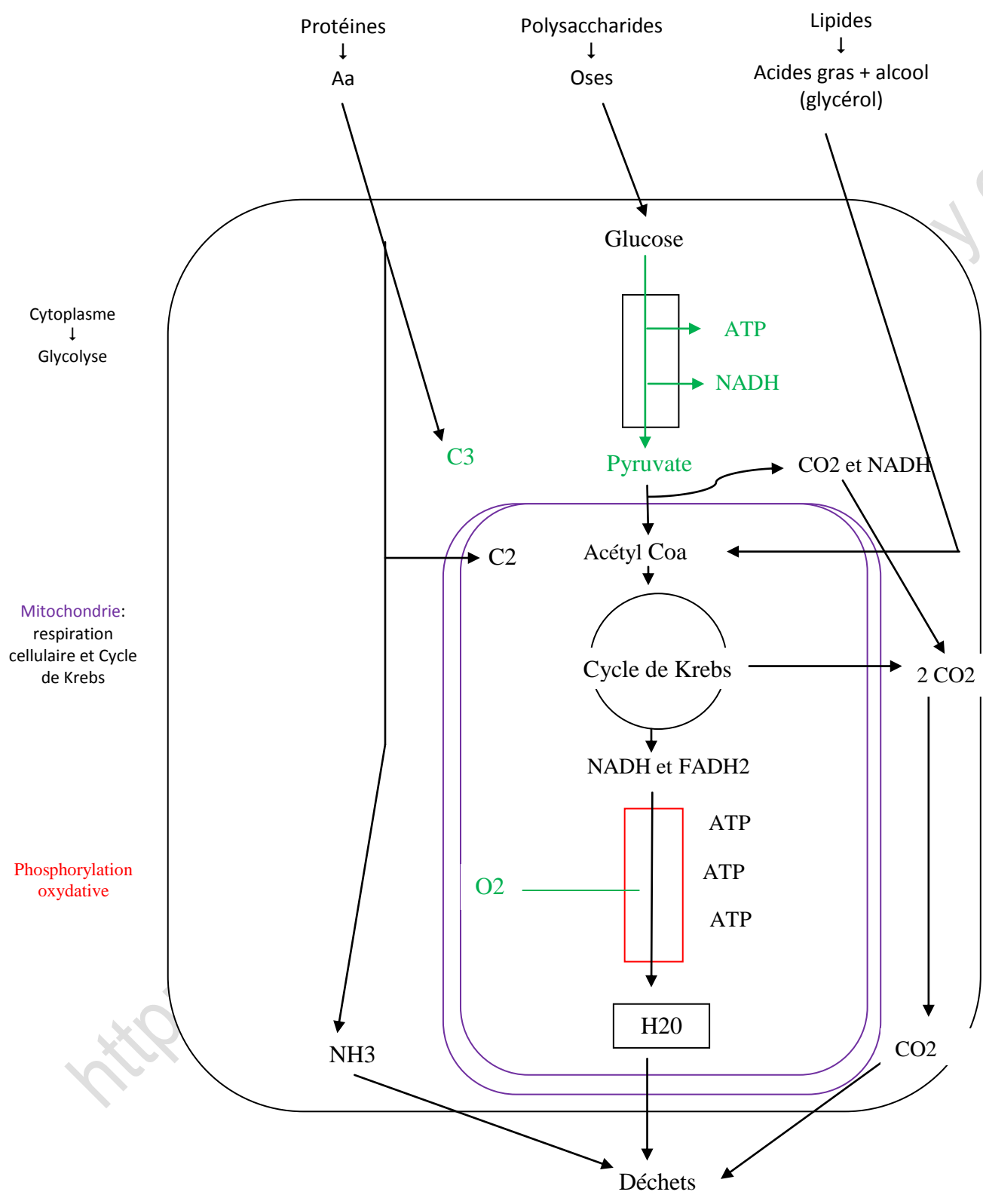


FADH₂ est la riboflavine qui dérive de la vitamine B2.

C.2 voies de production de l'ATP

La production de l'ATP :

- Peut être spécifique aux glucides. C'est la glycolyse. Elle a lieu dans le cytoplasme.
- Peut être commune aux 3 métabolismes (lipides, protéines, glucides). C'est la respiration cellulaire. Elle a lieu dans la mitochondrie.



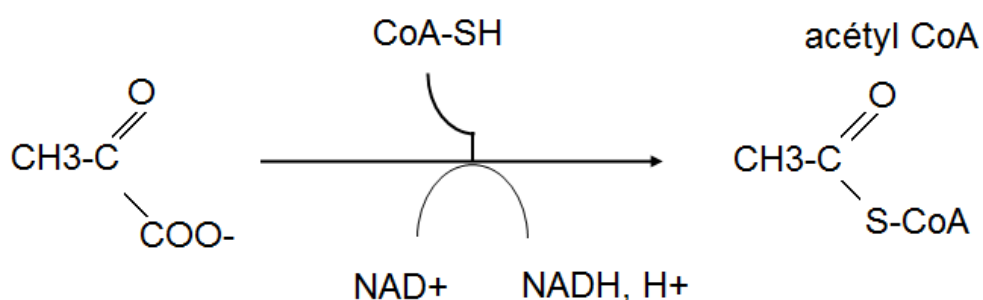
II. Les 3 étapes de la respiration cellulaire

A. Formation de l'Acétyl-CoA

Il peut s'agir de la production directe de l'Acétyl-CoA :

- Par β -oxydation des acides gras.
- Par certains acides aminés.

Il peut aussi s'agir de la production de l'Acétyl-CoA à partir du pyruvate. Cette production a lieu dans la mitochondrie. C'est la première étape de la respiration cellulaire proprement dite.



Le pyruvate (C3) est transformé, en présence de CoA-SH et d'un complexe enzymatique, en Acétyl-CoA (C2) et en CO_2 . Pour se faire, Le NAD^+ est transformé en NADH.

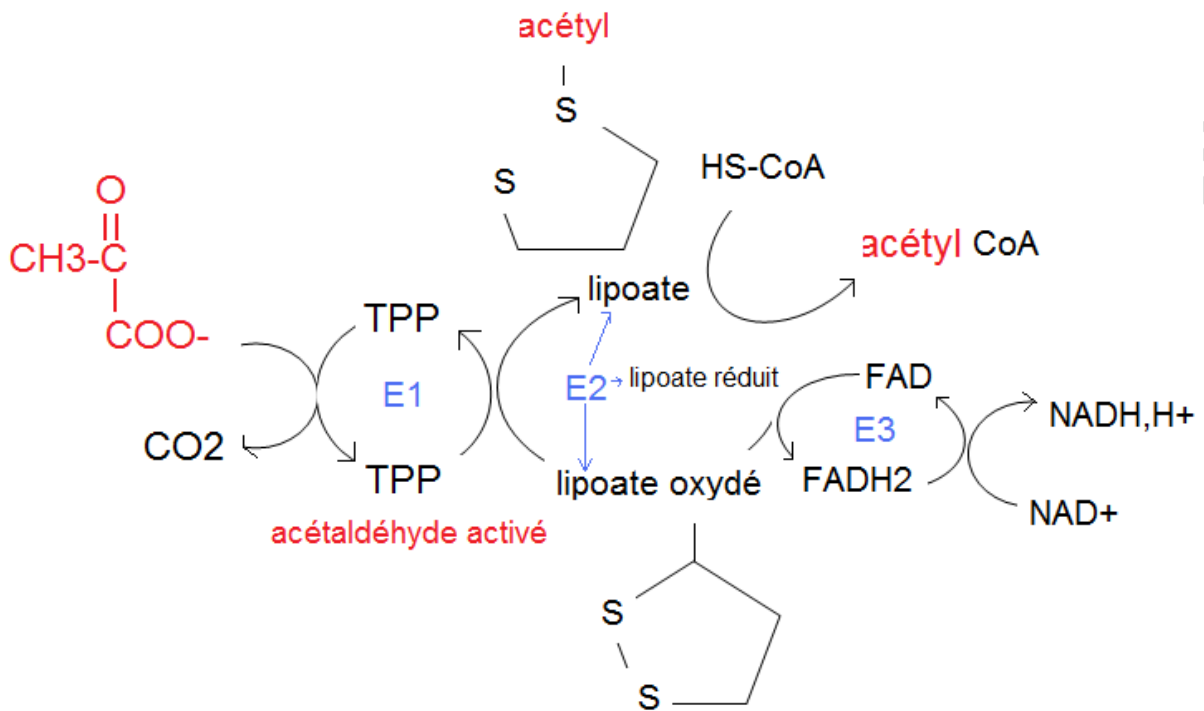
Le complexe enzymatique est le complexe du pyruvate déshydrogénase (PDH). C'est le site de régulation du cycle de Krebs. Cette étape est exergonique et irréversible.

1. Le complexe enzymatique PDH

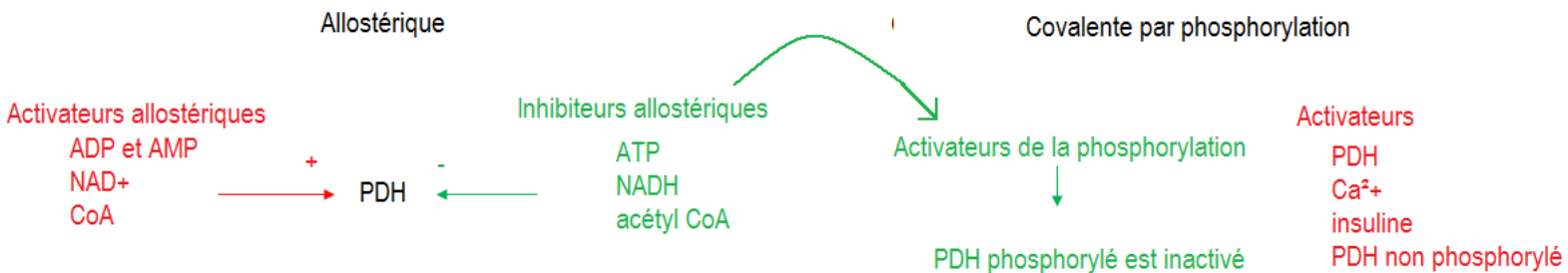
Il y a 3 enzymes et 5 coenzymes. La plupart des coenzymes dérivent des vitamines.

<u>ENZYMES</u>	<u>COENZYMES</u>	<u>VITAMINES</u>
E1 = pyruvate décarboxylase (décarboxylation oxydative)	Thiamine pyrophosphate (TPP)	B1
E2 = dihydrolipoyltransacétylase	Coenzyme A pentothénate	B5
E2 = dihydrolipoyltransacétylase	lipoate	
E3 = dihydrolipoyldéshydrogénase	FAD	B2
E3 = dihydrolipoyldéshydrogénase	NAD⁺	PP

2. Le mécanisme de la déshydrogénation du pyruvate



La régulation est de 2 types :



3. Pathologies

Les diverses pathologies :

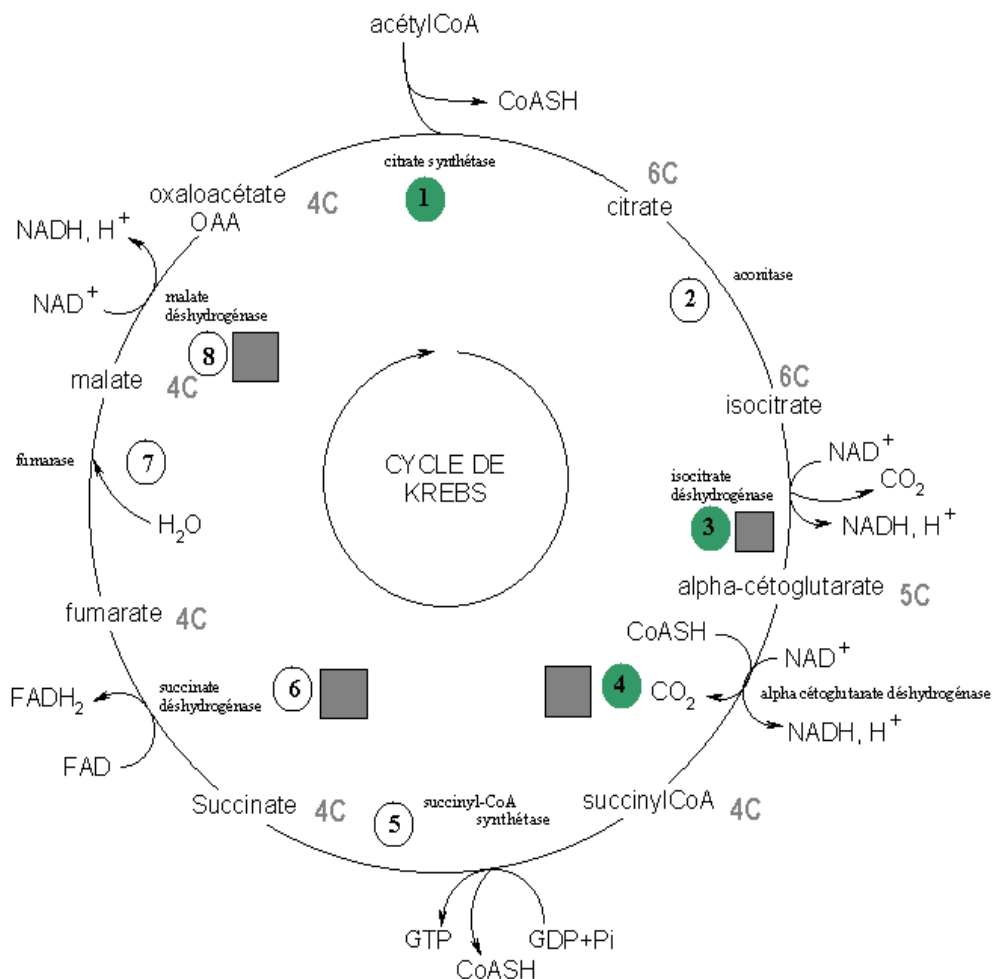
- Déficients congénitaux en PDH. C'est la myopathie accompagnée ou pas de l'encéphalopathie. C'est une maladie mitochondriale à transmission maternelle.
- Carence en thiamine. C'est la maladie du Béri-Béri. Les signes sont essentiellement neurologiques ou cardiaques.

B. Le cycle de Krebs

1. Vue générale

Le cycle de Krebs possède plusieurs caractéristiques :

- Oxydation complète du groupement Acétyl à 2 carbones avec émission de 2 CO₂ qui sont des déchets.
- 8 étapes dont 4 oxydations. Chacune fournit 2 électrons riches en énergie qui vont être stockés sous forme de 3 NADH et 1 FADH₂, qui sont des intermédiaires dans la production d'ATP.
- Production d'1 GTP
- 3 étapes irréversibles qui vont être le siège des régulations.



■ : Oxydations (x4)
● : Irréversibles

Bilan énergétique

3 NADH → 7.5 ATP (3 x 2,5 ATP)

1 FADH₂ → 1,5 ATP

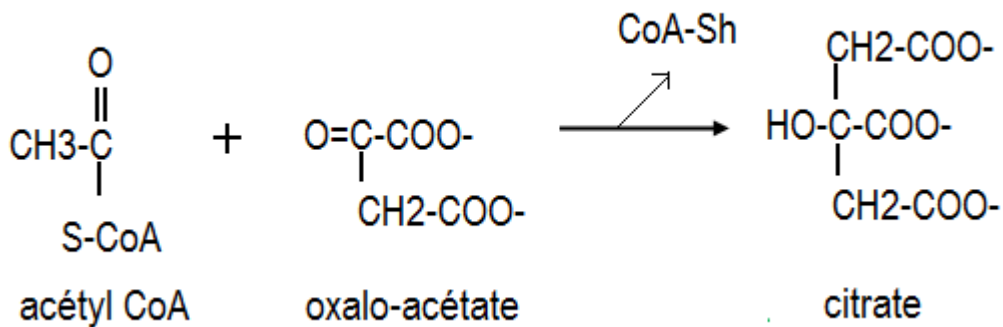
1 GTP → 1 ATP

10 ATP pour 1 Acétyl-CoA

2. 8 étapes, 8 activités enzymatiques différentes

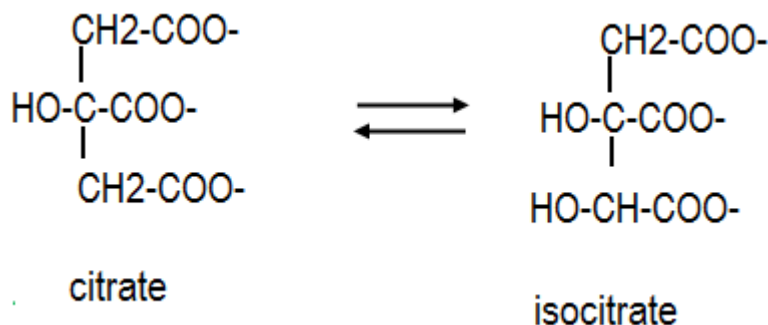
a. 1/ Citrate synthétase

Elle transforme l'Acétyl-CoA accompagné de l'oxaloacétate en citrate. Elle libère un CoA-SH. Elle engage le cycle, est **irréversible**, donc est le siège d'une régulation.



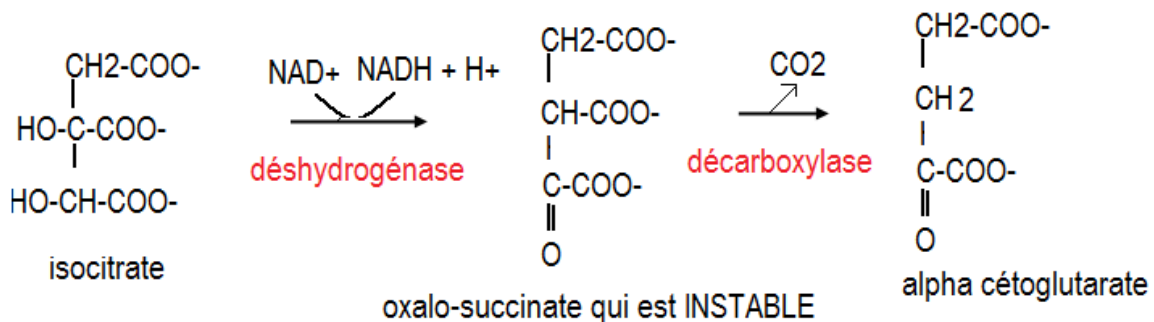
b. 2/ Aconitase

Elle transforme le citrate en isocitrate.



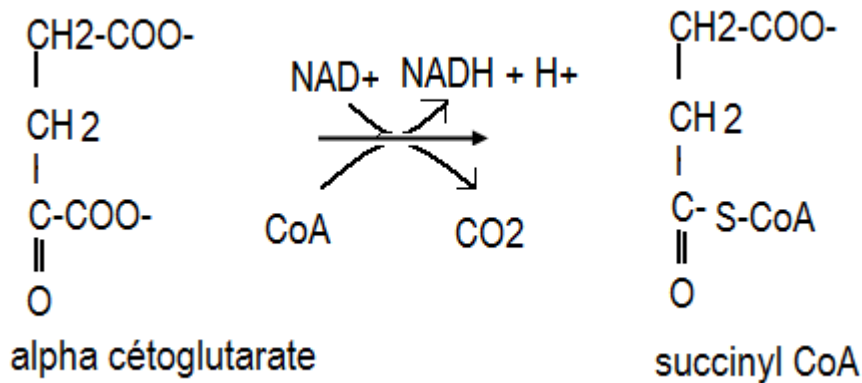
c. 3/ Isocitrate déshydrogénase

Elle transforme l'isocitrate en alpha-cétoglutarate avec transformation d'un NAD⁺ en NADH + H⁺ et libération d'un CO₂. C'est une réaction **irréversible**, siège de régulation. C'est une étape oxydative.



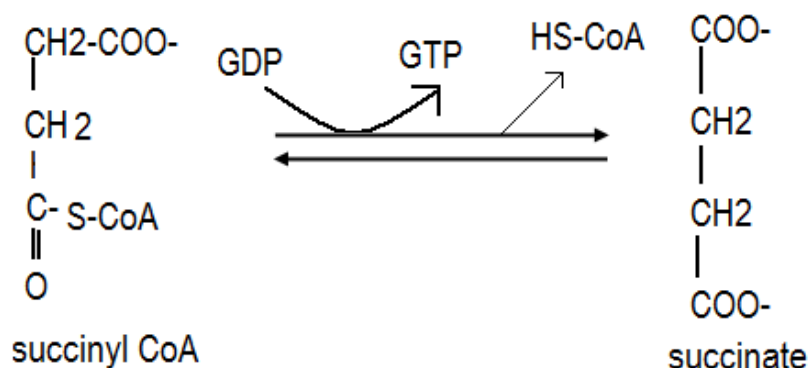
d. 4/ α cétoglutarate déshydrogénase

Elle transforme l'alpha cétoglutarate en succinyl CoA. Un NAD⁺ est transformé en NADH + H⁺ et un CoA-SH est transformé en CO₂. Pour cette réaction est utilisé un complexe enzymatique très semblable à PDH. Les enzymes E1 et E2 sont spécifiques à ce complexe mais l'enzyme E3 est l'enzyme E3 du PDH, soit la dihydrolipoyldéshydrogénase. Cette étape est **irréversible** donc siège de régulation. C'est une étape oxydative.



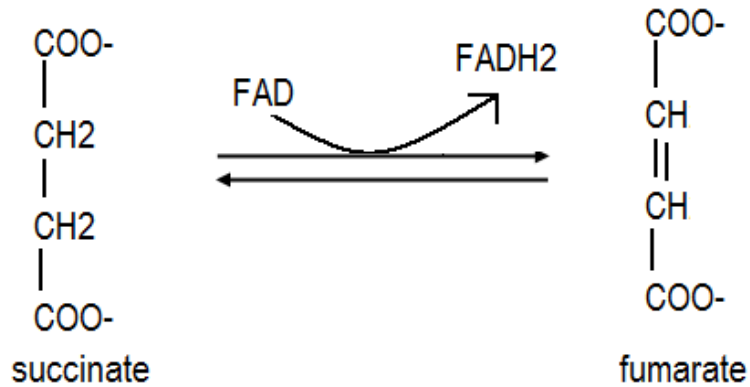
e. 5/ Succinyl CoA synthétase = succinase thiokinase

Elle transforme le succinyl CoA en succinate avec libération de CoA-SH. Du GDP accompagné d'un phosphate inorganique sont transformés en GTP.



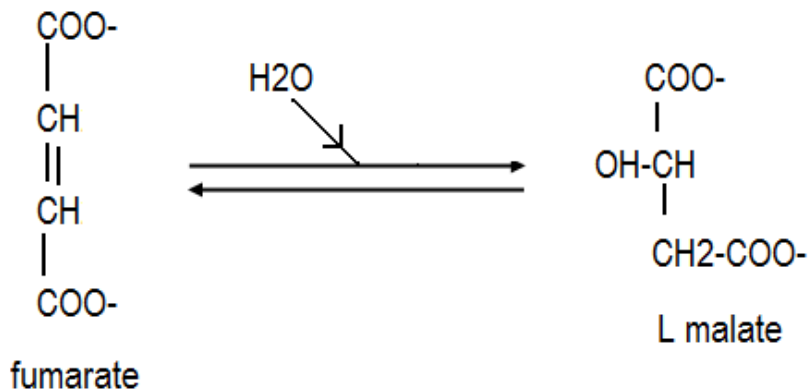
f. 6/ Succinate déshydrogénase

Elle transforme le succinate en fumarate. Un FAD est transformé en FADH. C'est une étape oxydative, car elle libère des électrons.



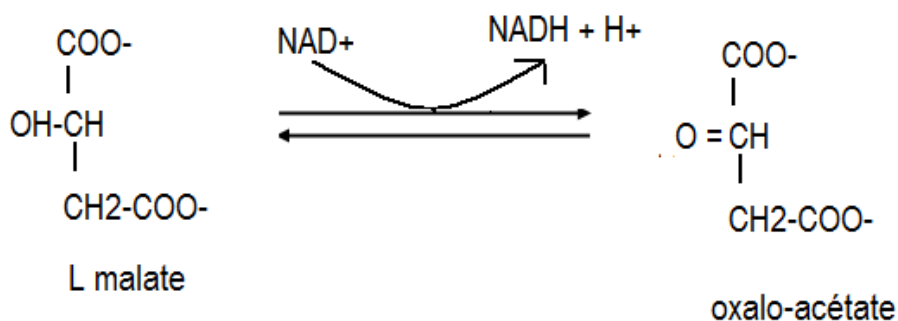
g. 7/ Fumarase

Elle transforme le fumarate en L-malate avec entrée d'eau. L'enzyme est donc de type hydratase.



h. 8/ Malate déshydrogénase

Elle transforme le L-malate en oxaloacétate. Du NAD⁺ est transformé en NADH + H⁺. C'est donc une étape oxydative.



3. Régulation du cycle

La régulation se fait par l'adaptation aux besoins énergétiques.

Le principal élément de régulation est le rapport

Si ce rapport est fort, le système est riche en énergie.

La diminution de ce rapport est la clé qui fait tourner le cycle de Krebs.

3 étapes sont régulées : l'étape 1, l'étape 3 et l'étape 4. Ce sont des régulations allostériques.

<u>ETAPES</u>	<u>ACTIVATEURS</u>	<u>INHIBITEURS</u>
<u>1</u>	Acétyl-CoA	ATP Succinyl-CoA
<u>3</u>	ADP	ATP NADH
<u>4</u>		ATP NADH Succinyl-CoA

4. Les fonctions anaboliques du cycle

Le cycle de Krebs est comme une source de précurseurs aux anabolismes.

L'alpha cétooglutarate peut être utilisé comme précurseur d'acides aminés et des purines.

Le citrate peut être utilisé comme précurseur des acides gras et des stéroïdes.

Le Succinyl-CoA peut être précurseur de la synthèse de porphyrines (molécules à structure cyclique impliquées dans le transport de l'oxygène et pouvant jouer le rôle de coenzyme de certaines enzymes), famille de l'hème.

L'oxaloacétate peut être précurseur de la synthèse de glucose, de certains acides aminés et de pyrimidines.

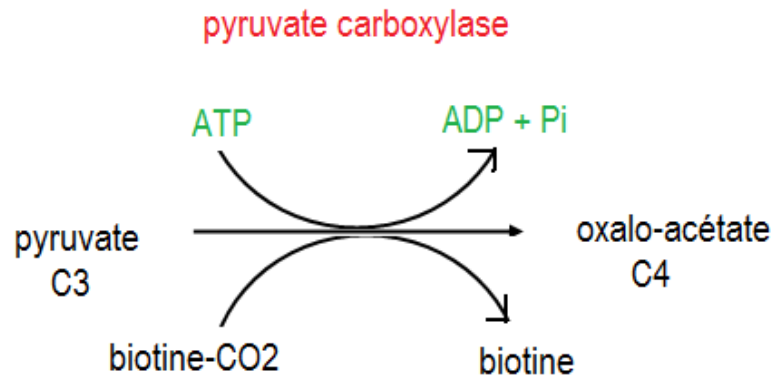
Le cycle se vide donc peu à peu, et il faut donc le remplir.

5. Réapprovisionnement du cycle

Il y a deux façons de réapprovisionner le cycle.

a. Formation d'oxaloacétate à partir de pyruvate

La formation d'oxaloacétate peut se faire à partir du pyruvate, qui lui provient de la glycolyse.



b. Réapprovisionnement du cycle à partir des acides aminés

Concernant le réapprovisionnement du cycle à partir des acides aminés, il y a 4 points d'entrées :

- L'oxaloacétate
- L' α -cétoglutarate
- Le succinyl-CoA
- Le fumarate

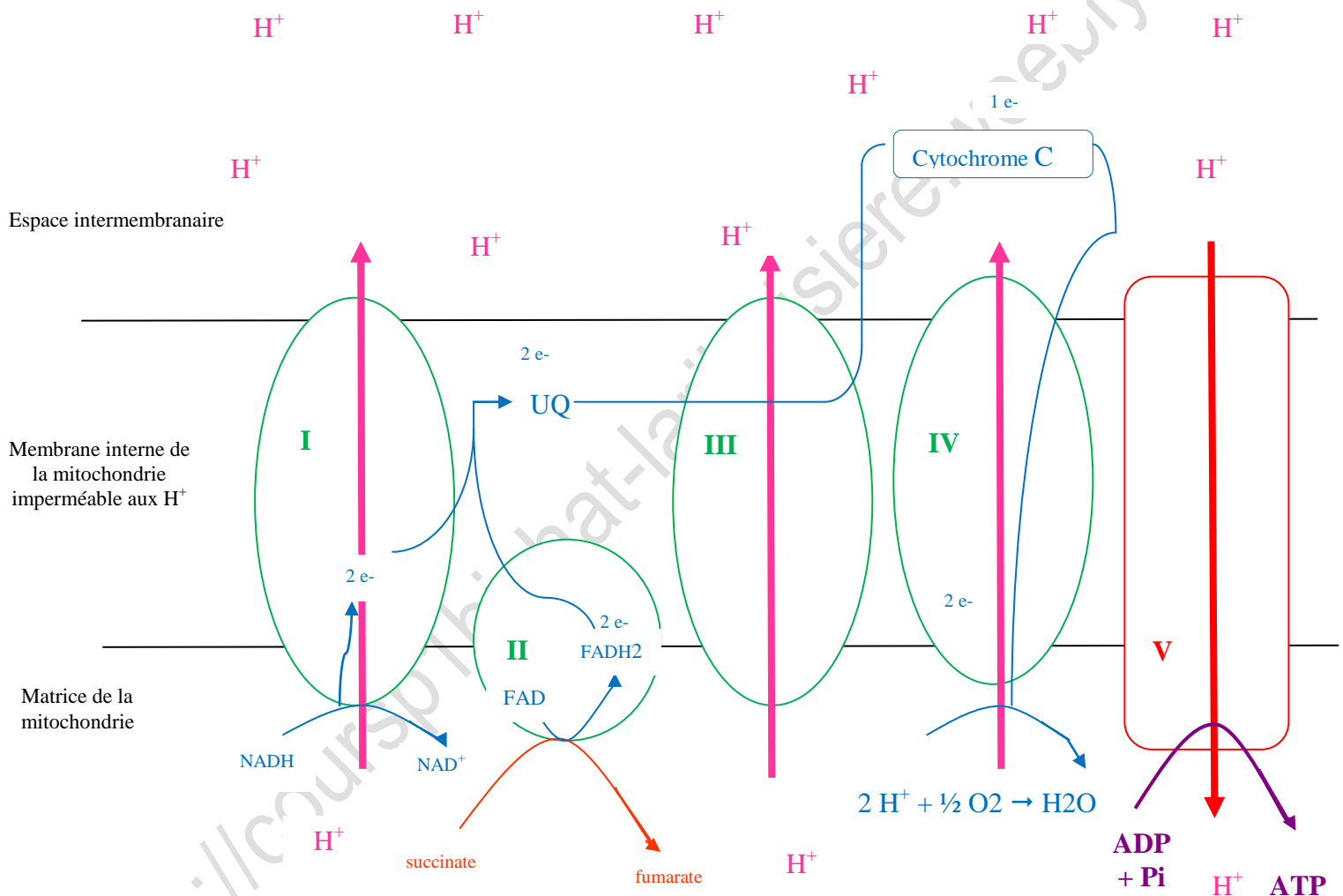
C. La chaîne respiratoire

Particularités générales :

- C'est le stade ultime du métabolisme des nutriments.
- C'est la principale source de production d'ATP.
- C'est une séquence de réactions d'oxydoréduction qui réalisent le transfert des électrons riches en énergie à partir des transporteurs activés (NADH et FADH₂) vers l'Oxygène moléculaire avec la production d'ATP et d'eau.

1. Organisation générale

- Il y a 4 complexes multienzymatiques numérotés de I à IV qui réalisent le transport d'électrons. 3 des complexes sont des pompes à protons.
- Les complexes sont reliés par 2 transporteurs mobiles :
 - L'ubiquinone ou coenzyme Q ou UQ. C'est un lipide.
 - Le cytochrome C qui est une hémoprotéine.
- Il existe un 5^{ème} complexe, l'ATP synthase qui est le complexe V



Ceci se passe au niveau de la membrane interne de la mitochondrie. Cette membrane est imperméable aux protons, ce qui est fondamental pour établir sa fonction.

Le cytochrome C est soluble dans l'espace intermembranaire et transporte un seul électron.

Il y a un gradient de concentration de protons. Il y a dix fois plus de protons dans l'espace intermembranaire que dans la matrice mitochondriale.

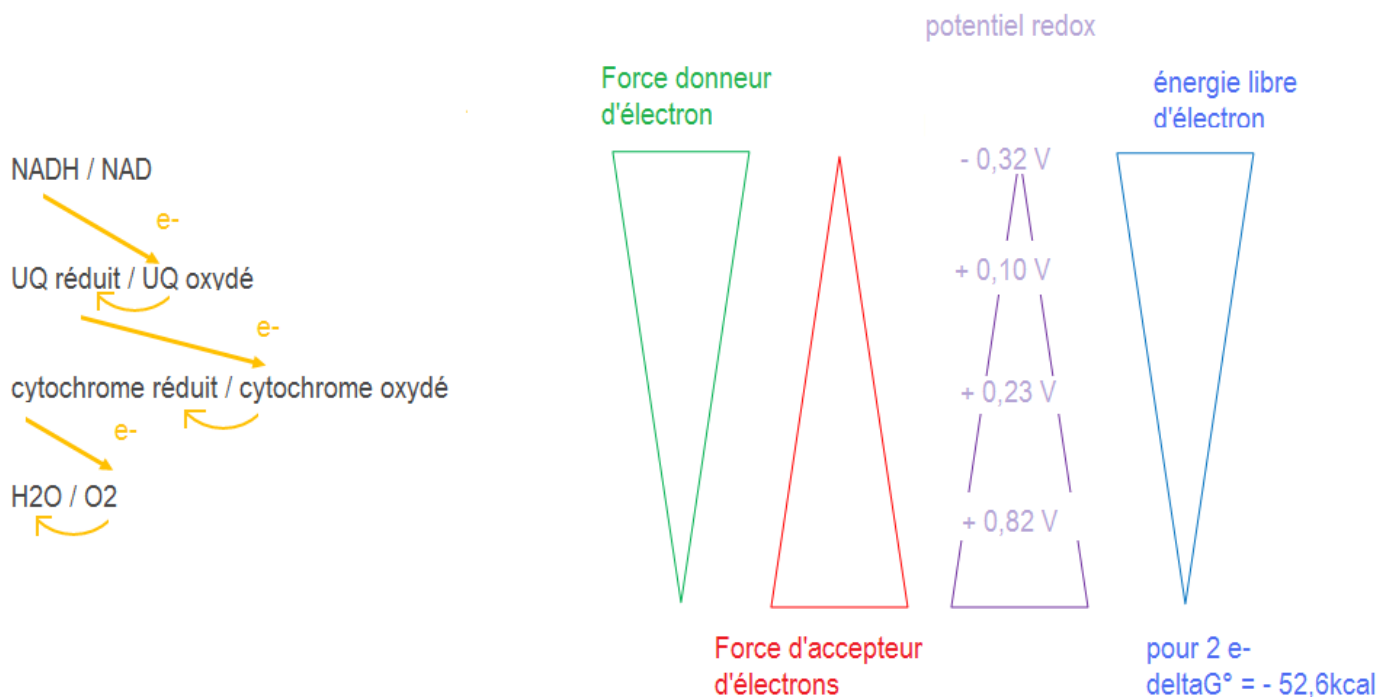
Le pH dans l'espace intermembranaire est de 7, et celui dans la matrice mitochondriale est de 8.

Le gradient est conservé d'une part par les pompes à protons, et d'autre part parce que la membrane est imperméable aux protons.

Il y a en plus un gradient de charges électriques. L'espace intermembranaire est positif alors que la matrice mitochondriale est négative. Cela s'ajoute au gradient de concentration.

A chaque étape, les électrons perdent de leur énergie :

- Cela crée une force électromotrice. Cette force alimente les pompes à protons
- Cela crée une force protonmotrice qui permet le gradient de protons. Cela crée un potentiel de phosphorylation qui permet la synthèse d'ATP.



2. Les 4 complexes de transporteurs d'électrons

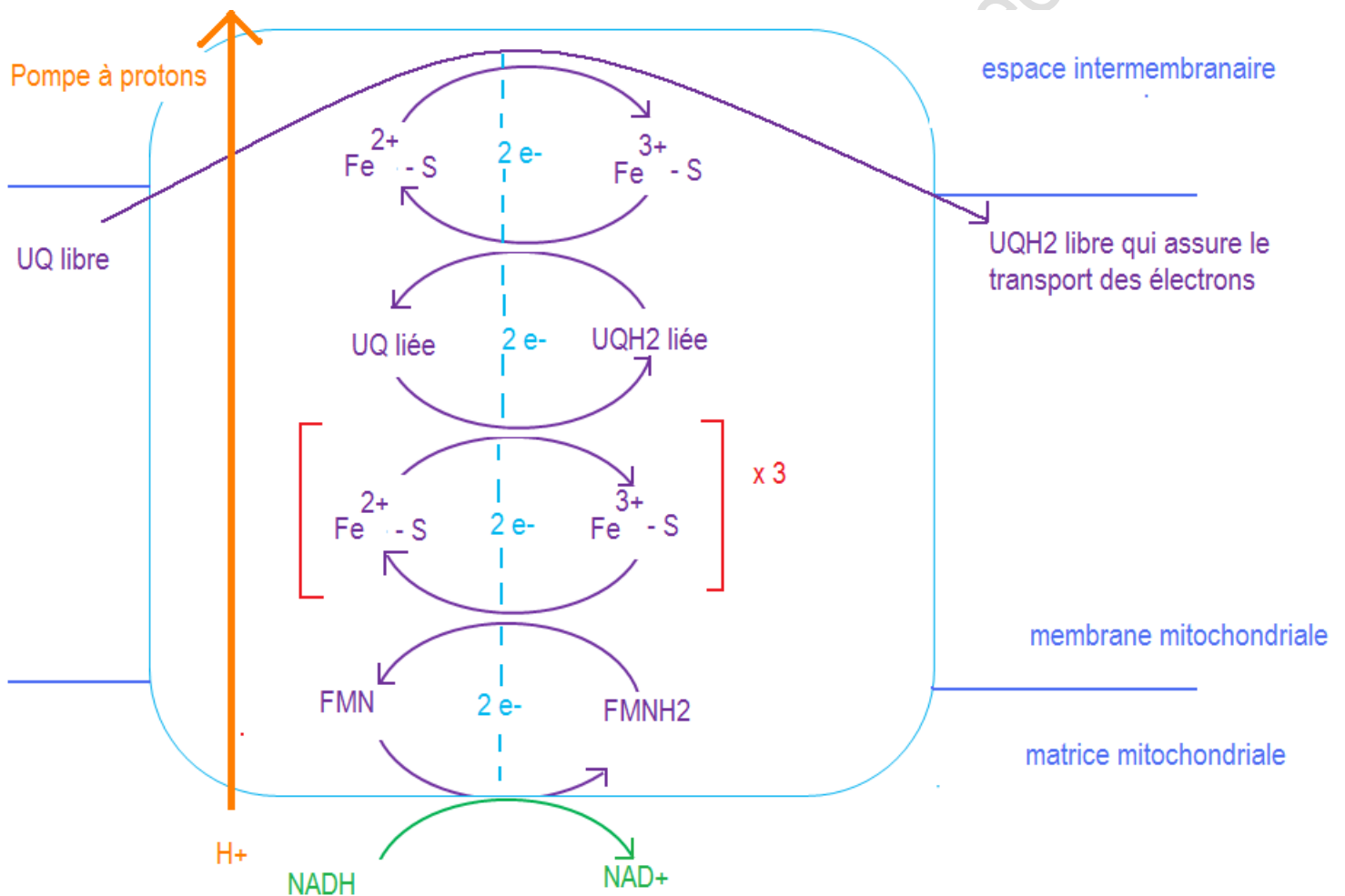
<u>NUMEROS</u>	<u>NOMS</u>	<u>NOMBRE DE SOUS-UNITES</u>	<u>LIEU OÙ SE PASSE LE TRANFERT D'ELECTRONS OU CENTRES D'OXYDOREDUCTION</u>
I	NADH déshydrogénase	40	FMN, 4 Fe-S, UQ liée
II	Succinate déshydrogénase. Une des étapes du cycle de Krebs	4	FAD, Fe-S
III	Ubiquinone-CytochromeC réductase	10	Hèmes, Fe-S
IV	Cytochrome C oxydase	De 6 à 13	Hèmes, Cu

Il y a 5 types de centres d'oxydoréduction :

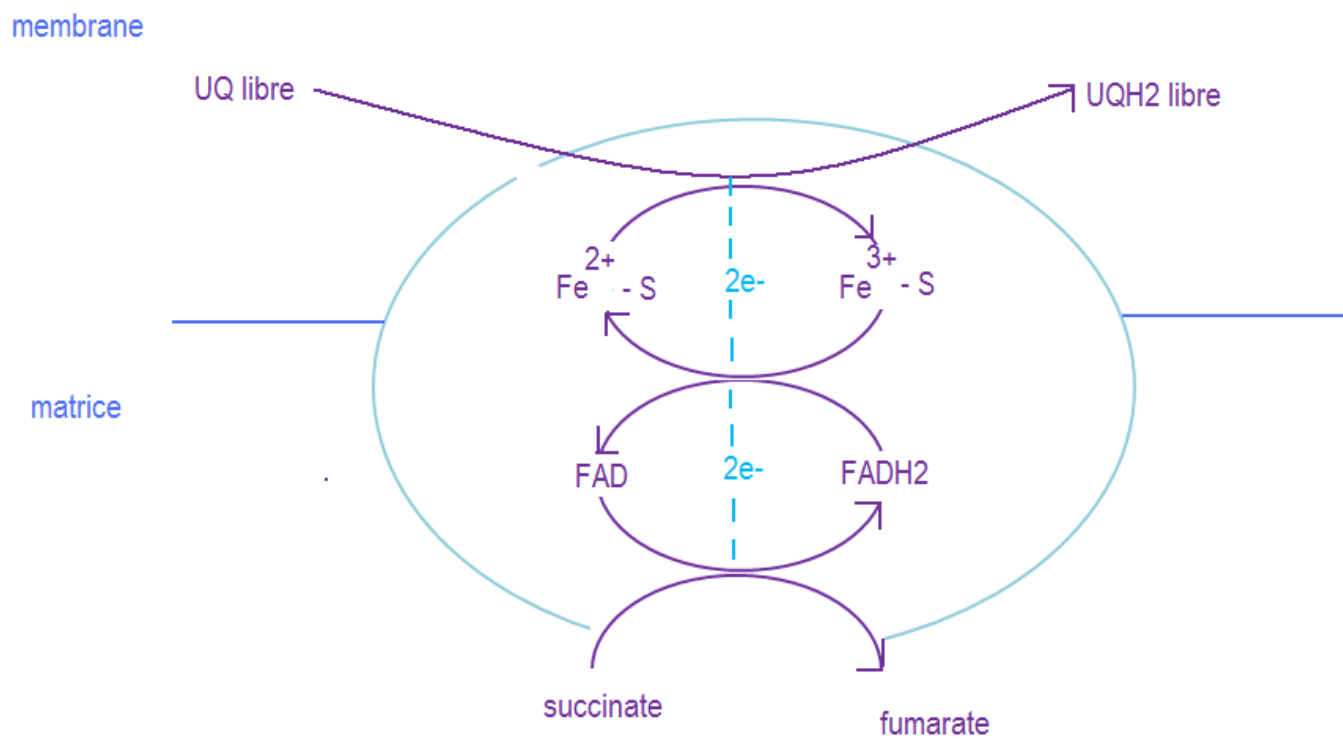
- Les flavines. Ce sont des molécules non protéiques liées à des protéines.
 - FMN pour Flavine MonoNucléotide
 - FAD
- Les Quinones. Ubiquinone (UQ) en particulier. Elle peut être libre ou liée.
- Centre Fe-S
- Centre Fer-hème. Il en existe 4 types différents (ex : Cytochrome C qui est une hémoprotéine monomérique et qui fixe un seul électron.)
- Protéine à Cu

3. Détails des complexes

a. Complexe I = NADH déshydrogénase



b. Complexe II = Succinate déshydrogénase (enzyme du cycle de Krebs)



c. Complexe III = Ubiquinone-Cytochrome C réductase

- Oxyde UQH₂ en UQ
- Réduit Cytochrome C, qui est mobile dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie et qui accepte un seul électron.
- Centres d'oxydoréduction = 2 hèmes + 1 Fe-S
- Transmembranaire
- Pompe à protons.

d. Complexe IV = Cytochrome C Oxydase

- Oxyde le Cytochrome C réduit
- Transfert les électrons sur le dioxygène moléculaire pour donner de l'eau
- Centres d'oxydoréduction = 2 hèmes + 2 protéines à Cu

Il existe des inhibiteurs spécifiques de ces enzymes :

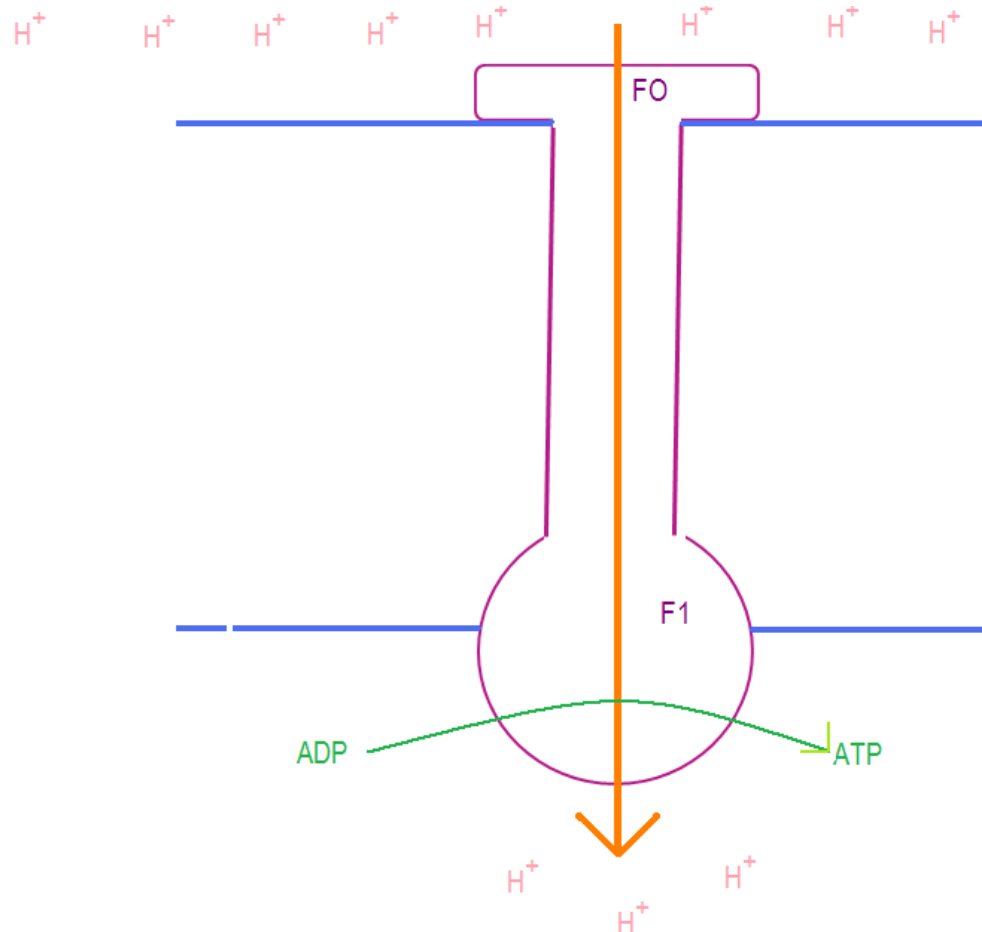
- Cyanure
- Azides
- CO

Ce sont des poisons qui inhibent la chaîne respiratoire.

4. Mécanisme de formation de l'ATP

Le complexe V, l'ATP synthase, est composé de 12 sous-unités protéiques. 2 de ces 12 sous-unités sont principales en terme fonctionnel :

- Une sous-unité FO qui est le canal à protons.
- Une sous-unité F1 qui est la sous-unité catalytique, qui porte l'activité ATP synthase.



C'est un véritable barrage, comme les barrages hydroélectriques, qui permet un flux exergonique de protons.

5. Rendement énergétique

2 électrons riches en énergie, comme par exemple dans le NADH₂, sont capables de libérer 52,6 kcal.

La phosphorylation oxydative pour former l'ATP utilise 7,3 kcal/mol d'ATP.

Donc le rendement théorique : = 7 ATP

Le rendement réel est de 2,5 ATP en partant de NADH₂

1,5 ATP en partant de FADH₂

C'est un rendement excellent (40%). Le reste est dissipé sous forme de chaleur pour la thermorégulation.

6. Agents découplants

Les agents découplants perméabilisent la membrane mitochondriale aux protons. Cela permet de passer directement à travers la membrane, ce qui fait perdre de l'énergie accumulée. Cela diminue donc l'efficacité de la chaîne respiratoire.

Les agents découplants peuvent être :

- Physiologiques. Ce sont des composés endogènes (qui sont produits par l'organisme)
 - Thyroxine, utilisée pour la thermorégulation et la thermogénèse (l'hyperthyroxine fait que l'on a toujours chaud).
 - Progestérone

- Composés exogènes et en particuliers des médicaments ou des poisons.
 - Dicoumarol (médicament) qui est un anticoagulant pour fluidifier le sang.
 - DNP Dinitrophénol.