

UE 1B :
Biomolécules – Génome – Bioénergétique –
Métabolisme

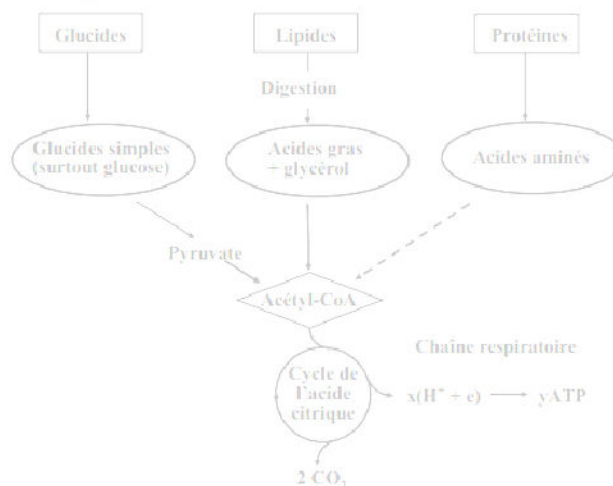
ACTUALISATION
Fiche de cours n°12

Le cycle du citrate ou cycle de Krebs
Les Oxydations Phosphorylantes

- ★ Notion tombée 1 fois au concours
- ★★ Notion tombée 2 fois au concours
- ★★★ Notion tombée 3 fois ou plus au concours

CYCLE DU CITRATE OU CYCLE DE KREBS : L'ACÉTYL-COA, UN COMPOSÉ CARREFOUR

- Les aliments subissent 3 étapes de transformation pour fournir de l'énergie :
 - **Digestion**
 - **Dégradation en unités simples** : cela aboutit à la formation d'acétyl-CoA
 - Production d'ATP à partir d'acétyl-CoA
- Ainsi, l'acétyl-CoA est un **composé "carrefour"** qui peut être obtenu à partir de la dégradation :
 - **Des glucides** par la glycolyse
 - **Des lipides** par la **β -oxydation des acides gras**
 - Et dans certains cas **des protéines**

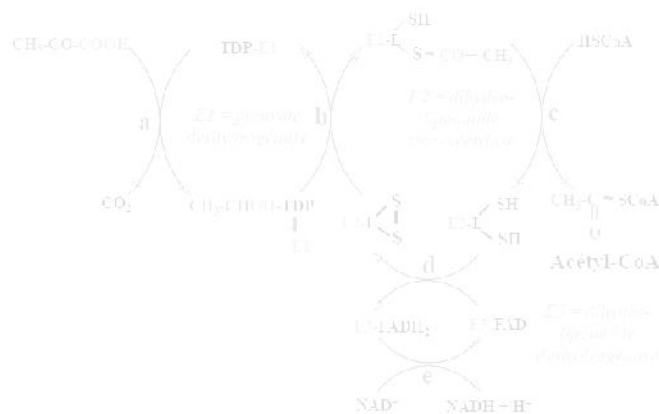


- L'acétyl-CoA est **entièrement dégradé dans le cycle de Krebs**
- Il fournit un certain nombre de **coenzymes réduits** ou équivalents réducteurs qui vont aboutir à la **formation d'ATP** dans la chaîne respiratoire mitochondriale

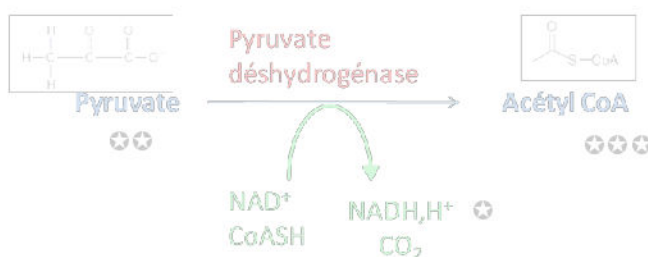
LES DIFFÉRENTES SOURCES D'ACÉTYL-COA :
DÉCARBOXYLATION OXYDATIVE DU PYRUVATE (À LA SUITE DE LA GLYCOLYSE)

- Le **pyruvate** est transporté dans la mitochondrie par un **transporteur spécifique**, le **MCT** ou **monocarboxylate transporter** absolument nécessaire
- **Production d'acétyl-CoA** à partir du pyruvate dans la mitochondrie ☹☹☹
- Le **pyruvate** subit une **décarboxylation oxydative** ☹☹☹ par le complexe de la **pyruvate déshydrogénase** **PDHc** ☹
- Complexe multienzymatique formé de **3 protéines enzymatiques E1, E2 et E3** associées à **5 coenzymes** ☹ :
 - 3 coenzymes **liés** :
 - E1-TDP ou **thiamine diphosphate** ☹
 - E2-lipoamide correspondant à une **acide lipoïque** ☹ lié à l'enzyme
 - E3-FAD ☹
 - 2 coenzymes **libres** ☹ :
 - **NAD⁺** ☹☹
 - **HS-CoA**
- Énorme complexe formé de **24 dimères E1**, **24 dimères E2** associés à **6 dimères E3**

- 1) E1 = pyruvate déshydrogénase réalise la **décarboxylation** grâce à TDP ; forme le composé hydroxyméthylé du TDP
- 2) E2 = dihydro-lipoamide transacétylase réalise la réaction d'**oxydation** grâce au lipoamide ; forme acétyllipoamide
- 3) E2 forme l'**acétyl-CoA** par transfert du groupement acétyl sur un CoA-SH
- 4) E3 = dihydro-lipoamide déshydrogénase réalise la **réoxydation** de la dihydro-lipoamide
- 5) E3 transfère les électrons du **FADH₂** sur le **NAD⁺** : transfert inhabituel car lié à E3



- Réaction irréversible ☹ reliant la glycolyse et le cycle de Krebs ☹☹



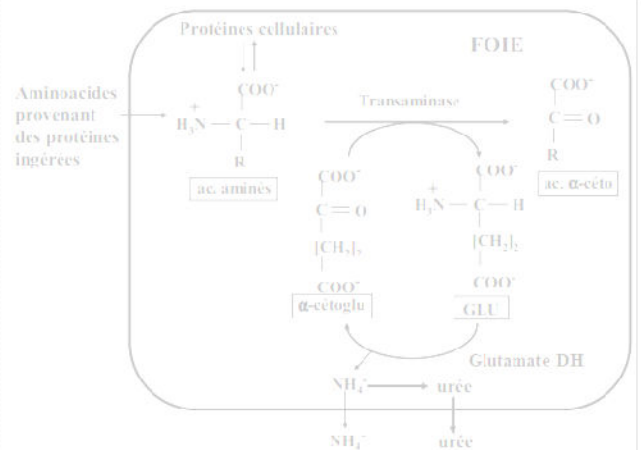
LES DIFFÉRENTES SOURCES D'ACÉTYL-COA
DÉGRADATION DES PROTÉINES EN ACIDES AMINÉS

- Dégradées dans le **tractus gastro-intestinal** au niveau :
 - De l'**estomac** dont le pH \approx 1-2,5, par la **pepsine** dont le maximum d'activité est à pH 2
 - Du **pancréas exocrine** : libération de bicarbonate HCO_3^- qui neutralise le pH, et de **zymogènes** : trypsinogène, chymotrypsinogène, procarboxypeptidases A, B
 - De l'**intestin grêle** : activation des zymogènes par l'**entéropeptidase**
 - Libération des AA libres qui sont absorbés au niveau des cellules intestinales, entrent dans la circulation sanguine et sont captés par le foie pour la synthèse
-
- Durée de vie entre quelques minutes et plusieurs semaines
 - Elles sont ensuite dégradées :
 - Par le système **lysosomal** dans le foie et le rein : global, non spécifique, par autophagie grâce à des protéases du lysosome : les **cathepsines**. Les acides aminés formés sont libérés dans le cytosol
 - Par le système **calpaïne-calpastatine** dépendant du calcium, spécialisé dans la dégradation des protéines du **cytosquelette**
 - Par le système spécifique **ubiquitine-protéasome**, ubiquitaire, cytoplasmique :
 - Nécessite un marquage des protéines par liaison covalente avec un peptide = **ubiquitine**
 - Les protéines poly-ubiquitinylées sont dégradées dans un complexe protéique cylindrique : le **protéasome**
 - Des inhibiteurs du protéasome peuvent être utilisés pour **inhiber la dégradation de certaines enzymes**

Les différentes sources d'acétyl-CoA : **DÉGRADATION DES PROTÉINES**
DÉGRADATION DES ACIDES AMINÉS

- Les acides aminés libres servent principalement à la **biosynthèse des protéines, des hormones et des neurotransmetteurs**
- En excès, ils sont dégradés dans le foie car **ils ne sont pas mis en réserve**

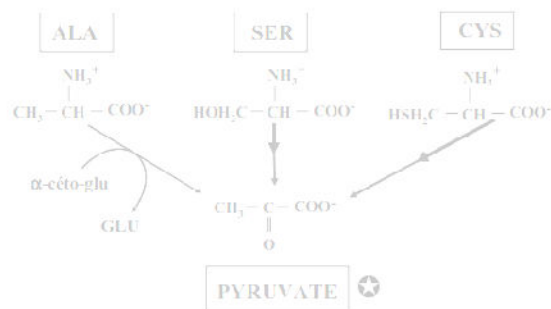
- Transfert du groupement α -aminé sur un α -cétooglutarate pour former du glutamate, par une **transaminase** spécifique de l'AA considéré
- Libération de NH_4^+ par la **glutamate déshydrogénase**
- Le NH_4^+ formé pourra être éliminé sous forme d'**urée**



Les différentes sources d'acétyl-CoA : DÉGRADATION DES ACIDES AMINÉS

TRANSFORMATION DU SQUELETTE CARBONÉ

- Ils fournissent du pyruvate ou des intermédiaires du cycle de Krebs comme l'oxaloacétate
- Ils permettent la synthèse d'acides gras à l'état nourri ou la néoglucogenèse à jeun
- Exemples des AA en C3 ⚡ :
 - Ala + α-céto glu → pyruvate + Glu par ALAT
 - Pour Ser et Cys : perte groupement hydroxyle ou thiol



- Utilisation pour la synthèse des acides gras à l'état nourri ou la cétogenèse à jeun

Les différentes sources d'acétyl-CoA : DÉGRADATION DES PROTÉINES ET DES ACIDES AMINÉS

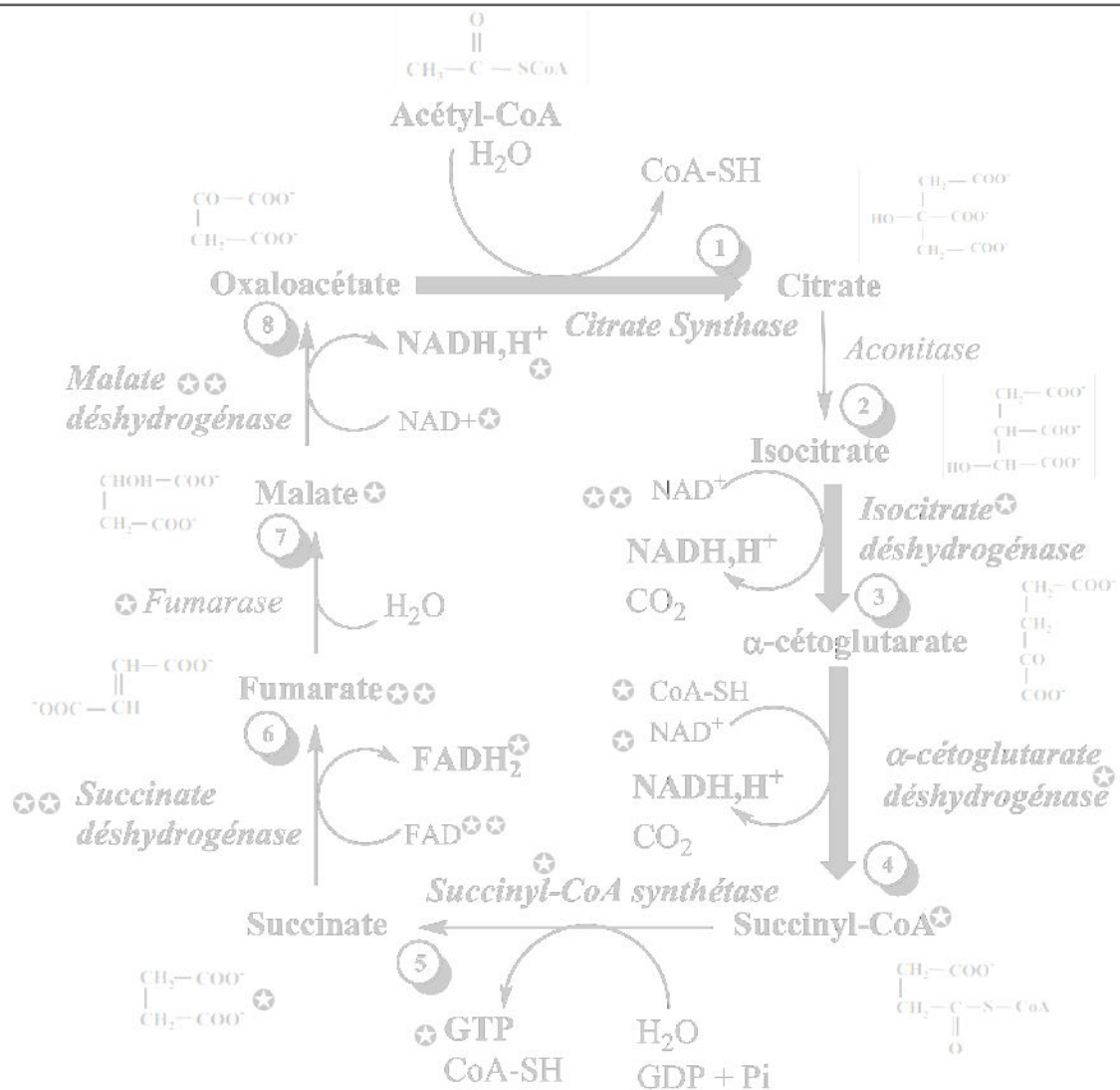
BILAN ÉNERGÉTIQUE

- Le rendement énergétique à partir de l'alanine est de 12,5 ATP, identique au pyruvate
- Formation du pyruvate sans apport ni consommation d'ATP puis cycle de Krebs

- Rendement énergétique par atome de C :
Acide gras >> Glucose > Acide aminé ⚡⚡

LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU CYCLE DE KREBS

- Oxyder les molécules pour fournir de l'énergie
 - Autre rôle amphibolique
- Commune aux glucides, lipides et protéines
- Dans la mitochondrie ☼☼☼
- Cycle également appelé cycle du citrate ou cycle des acides tricarboxyliques



- Les 3 dernières étapes ressemblent aux étapes de la β -oxydation
 - Voies métaboliques très similaires

LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU CYCLE DE KREBS
ÉTAPES DÉTAILLÉES

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Condensation de l'acétyl-CoA ➡ avec l'oxaloacétate ➡ ➡ ➡ : formation du citrate à 6C ▪ Réaction irréversible ▪ Catalysée par la citrate synthase ▪ Étape fortement exergonique
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réaction de déshydratation/hydratation ▪ Catalysée par l'aconitase ➡ ▪ Avec un intermédiaire = cisaconitate ▪ Le changement alcool III → alcool II permet l'oxydation de l'étape suivante ▪ Réaction inhibée par le fluoroacétate : poison violent présent dans certaines plantes pour se défendre contre les herbivores ; il s'agit d'un analogue de l'acétate formant du fluoroacétyl-CoA ▪ L'aconitase possède un centre Fer-Soufre
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réaction irréversible ➡ ➡ ▪ Catalysée par l'isocitrate déshydrogénase ➡ ▪ Formation du premier NADH, H⁺ ➡ ▪ Production de CO₂ ▪ Intermédiaire = oxalosuccinate ▪ Perte d'1C
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réaction irréversible ➡ ➡ ▪ Catalysée par l'α-cétoglutarate déshydrogénase ▪ Cette enzyme est un complexe enzymatique de 3 protéines enzymatiques et de 5 coenzymes proche de la pyruvate déshydrogénase, en particulier E3 identique : E1-TDP, E2-lipoamide, E3-FAD ➡ + NAD⁺ + CoA-SH E1 = α-cétoglutarate déshydrogénase / E2 = dihydrolipoamide transsuccinylase / E3 = dihydrolipoamide déshydrogénase ▪ Formation d'1 NADH, H⁺ ▪ Production de CO₂ ▪ Réaction inhibée par arsenic qui bloque le complexe donc le cycle de Krebs : cela provoque une carence énergétique notamment sur les neurones très dépendants du glucose entraînant une atteinte neuronale
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Catalysée par la succinyl-CoA synthétase ▪ Formation d'1 GTP ➡ qui forme 1 l'ATP grâce à la nucléotide diphosphate kinase
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Catalysée par la succinate déshydrogénase ▪ La succinate déshydrogénase est associée à un complexe de la chaîne de transfert des électrons dans la membrane interne mitochondriale ▪ Coenzyme FAD ➡ ▪ Formation de FADH₂ ▪ Réaction inhibée par le malonate ➡, homologue inférieur du succinate
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réaction d'hydratation ➡ : malate présente un groupement hydroxyle ▪ Catalysée par la fumarase
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Catalysée par la malate déshydrogénase ▪ Formation d'1 NADH, H⁺ ▪ $\Delta G^{\circ} > 0$ mais réaction favorisée par l'utilisation du produit OA constamment enlevé par la citrate synthase de la réaction ① ▪ Réaction réversible

BILAN ÉNERGÉTIQUE DU CYCLE DE KREBS

	$\text{Acétyl-CoA} + \text{GDP} + \text{P}_i + 3 \text{NAD}^+ + \text{FAD} + 2 \text{H}_2\text{O}$ \downarrow $2 \text{CO}_2 + \text{CoA-SH} + \text{GTP} + 3 \text{NADH, H}^+ + \text{FADH}_2 + 2 \text{H}^+$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $3 \text{NADH, H}^+ \rightarrow 7,5 \text{ATP}$ ▪ $1 \text{FADH}_2 \rightarrow 1,5 \text{ATP}$ ▪ $+ 1 \text{GTP} \rightarrow 1 \text{ATP}$ ▪ = 10 ATP à partir de l'acétyl-CoA
	$\text{Pyruvate} + \text{GDP} + \text{P}_i + 4 \text{NAD}^+ + \text{FAD} + 2 \text{H}_2\text{O}$ \downarrow $3 \text{CO}_2 + \text{GTP} + 4 \text{NADH, H}^+ + \text{FADH}_2 + 2 \text{H}^+$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $4 \text{NADH, H}^+ \rightarrow 10 \text{ATP}$ ▪ $1 \text{FADH}_2 \rightarrow 1,5 \text{ATP}$ ▪ $+ 1 \text{GTP} \rightarrow 1 \text{ATP}$ ▪ = 12,5 ATP à partir du pyruvate

RÔLE AMPHIBOLIQUE DU CYCLE DE KREBS

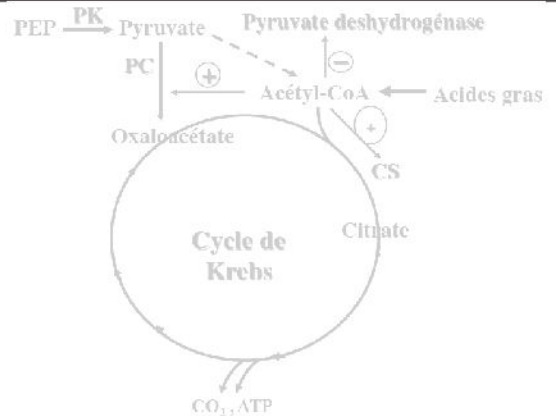
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rôle à la fois dans le catabolisme et dans l'anabolisme <ul style="list-style-type: none"> ○ Rôle capital dans le processus d'oxydation cellulaire appartenant au catabolisme ○ Rôle dans la fourniture de précurseurs de biosynthèse appartenant à l'anabolisme 	
	Dans la néoglucogenèse	▪ Oxaloacétate \rightarrow PEP \rightarrow Glucose
	D'acides aminés par transamination	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oxaloacétate \rightleftharpoons Asp ▪ α-cétoglutarate \rightleftharpoons Glu
	Dans la biosynthèse des acides gras	▪ Citrate \rightarrow Acétyl-CoA \rightarrow AG
	Dans la synthèse des porphyrines dont l'hème	▪ Succinyl-CoA + Gly \rightarrow Acide lévulinique \rightarrow porphyrines

FORMATION D'OXALOACÉTATE (OA) ET AUTRES RÉACTIONS ANAPLÉROTQUES DU CYCLE DE KREBS

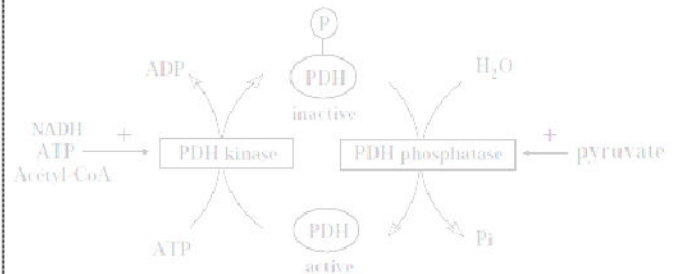
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les réactions anaplérotiques permettent de produire les intermédiaires du cycle de Krebs si ceux-ci ont été utilisés pour l'anabolisme ▪ En particulier la quantité d'oxaloacétate est un facteur limitant
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Par la pyruvate carboxylase (co-enzyme = biotine) $\text{Pyruvate} + \text{CO}_2 + \text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{OA} + \text{ADP} + \text{P}_i + 2 \text{H}^+$ ▪ Réaction de la néoglucogenèse
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Par la PEP carboxykinase (PEPCK) $\text{PEP} + \text{CO}_2 + \text{GDP} \rightarrow \text{OA} + \text{GTP}$ ▪ Réaction réversible de la néoglucogenèse
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réaction de transamination par l'aspartate transaminase (ASAT) $\text{Asp} + \alpha\text{-ceto glu} \rightarrow \text{OA} + \text{Glu}$
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Par la glutamate déshydrogénase $\text{Glu} + \text{NAD}^+ \rightarrow \alpha\text{-cétoglutarate} + \text{NADH} + \text{NH}_3 + \text{H}^+$

RÉGULATIONS DU CYCLE DE KREBS

- L'acétyl-CoA est produit principalement par la dégradation des acides gras, il va alors :
 - Activer la citrate synthase et donc le cycle de Krebs
 - Inhiber la pyruvate déshydrogénase pour économiser le pyruvate
- Activer la pyruvate carboxylase Cette enzyme va synthétiser de l'OA à partir du pyruvate issu principalement de la dégradation des glucides
- L'OA ainsi produit va être utilisé pour que le cycle de Krebs continue de fonctionner



- La PDH kinase phosphoryle la PDH et l'inhibe
 - L'ATP, le NADH et l'acétyl-CoA activent la PDH kinase
- La PDH phosphatase déphosphoryle la PDH et l'active
 - Le pyruvate active la PDH phosphatase
- L'AMPc ne régule pas la phosphorylation car il ne pénètre pas dans la mitochondrie



Inhibiteurs

- ATP
- NADH
- Succinyl-CoA

Enzymes des réactions irréversibles inhibées

- citrate synthase
- isocitrate déshydrogénase
- α -cétoglutarate déshydrogénase

- La mise en route de la β -oxydation freine la glycolyse : on épargne le glucose
 - L'acétyl-CoA est un inhibiteur de la PDH
 - Le citrate est un inhibiteur de l'enzyme clé de la glycolyse : PFK-1

- Carence en vitamine B1 observée :
 - Chez les individus alcooliques dénutris
 - Lors d'un régime pauvre en vitamine B1
- Vitamine B1 (thiamine) \rightarrow TDP nécessaire à pyruvate déshydrogénase et α -cétoglutarate déshydrogénase
- Carence en vitamine B1 provoque :
 - Perturbation du métabolisme du pyruvate
 - Augmentation du taux de pyruvate et α -cétoglutarate dans le sang
 - Carence énergétique surtout au niveau des neurones qui utilisent principalement le glucose comme source d'énergie
 - Troubles neurologiques
 - Les autres organes compensent par utilisation des graisses comme source d'énergie

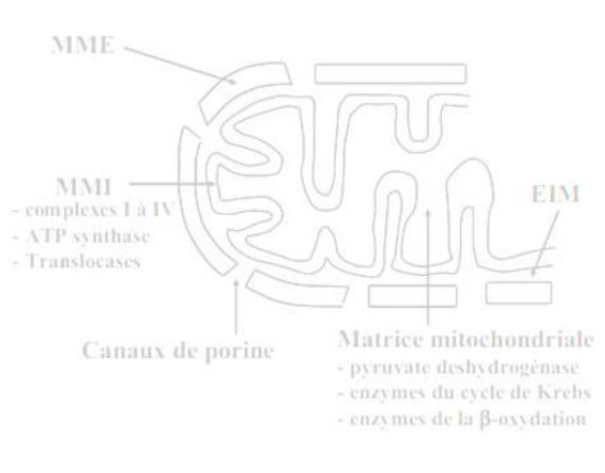
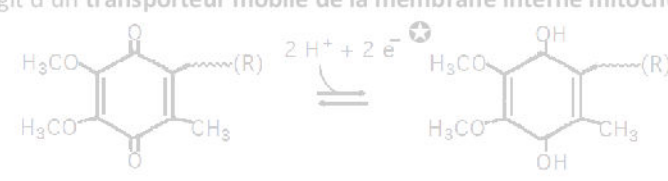
OXYDATIONS PHOSPHORYLANTES OU PHOSPHORYLATIONS OXYDATIVES : RAPPELS PRÉLIMINAIRES D'OXYDORÉDUCTION

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les réactions d'oxydoréduction permettent un transfert d'électrons entre un oxydant et un réducteur ▪ Réaction générale : $\text{ox 1} + n e^- \rightarrow \text{red 1}$ ▪ Sens de la réaction : <ul style="list-style-type: none"> ○ L'oxydant capte 1 ou plusieurs électrons ○ Le réducteur cède 1 ou plusieurs électrons ▪ Un agent oxydant ne peut oxyder que certains systèmes, et un agent réducteur ne peut réduire que certains systèmes ▪ Un couple redox est caractérisé par un potentiel de réduction E noté E^0 dans les conditions standard en biochimie ▪ Le transfert des électrons s'effectue entre 2 couples redox, dont le couple 1 est l'oxydant : $\text{Ox 1} + \text{Red 2} \rightleftharpoons \text{Red 1} + \text{Ox 2}$
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le transfert d'électrons se réalise entre 2 couples redox en fonction de leur différence de potentiel de réduction ΔE ▪ Cette différence de potentiel, au même titre que le ΔG, fournit un critère de spontanéité des réactions biochimiques ▪ Les électrons passent du couple redox du plus bas potentiel standard E^0 vers le plus haut potentiel standard E^0 ⚡⚡⚡ ▪ Le potentiel de réduction standard E^0 des différents transporteurs d'électrons impliqués dans la chaîne respiratoire est croissant

OXYDATIONS PHOSPHORYLANTES OU PHOSPHORYLATIONS OXYDATIVES : INTRODUCTION

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les mitochondries sont le lieu essentiel de la production d'énergie chimique, stockée sous forme d'ATP ▪ Elles consomment plus de 90 % de l'oxygène utilisé par les cellules
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les oxydations cellulaires impliquent majoritairement des déshydrogénations où l'énergie chimique est conservée sous forme coenzymes réduits : <ul style="list-style-type: none"> ○ $\text{FADH}_2 \rightarrow \text{équivalent réducteur} = 2 \text{H}^+ + 2e^-$ ○ $\text{NADH, H}^+ \rightarrow \text{équivalent réducteur} = \text{H}^+ + \text{H}^+$
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La chaîne respiratoire mitochondriale est un ensemble de transporteurs d'électrons, catalyseurs en lignes, qui part du NADH, H^+ jusqu'à l'accepteur final, l'O_2 qui forme H_2O ▪ Les oxydations de la chaîne respiratoire sont couplées à la formation d'ATP, d'où le nom d'oxydations phosphorylantes

OXYDATIONS PHOSPHORYLANTES OU PHOSPHORYLATIONS OXYDATIVE
ORGANISATION DE LA CHAÎNE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE

	<ul style="list-style-type: none"> La mitochondrie est formée : <ul style="list-style-type: none"> D'une membrane externe MME perméable à la plupart des métabolites grâce à la présence de canaux de porines D'une membrane interne MMI, à la perméabilité très sélective, en forme de crête pour augmenter les surfaces d'échange Séparées par un espace intermembranaire (EIM) Les complexes I à IV de la chaîne respiratoire, l'ATP synthase et les translocases sont intégrés dans la membrane interne ☼ La matrice contient la PDH, les enzymes du cycle de Krebs et de la β oxydation 	 <p>MME</p> <p>MMI - complexes I à IV - ATP synthase - Translocases</p> <p>EIM</p> <p>Canaux de porine</p> <p>Matrice mitochondriale - pyruvate deshydrogénase - enzymes du cycle de Krebs - enzymes de la β-oxydation</p>
	<p>Notion de transporteur</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ces complexes multiprotéiques ☼ sont constitués de sous unités : <ul style="list-style-type: none"> Dont la majorité dépendent du génome nucléaire : 64 sous-unités Mais également certains dépendant du génome mitochondrial : 13 sous-unités Leur fonction est de transporter des électrons depuis le substrat jusqu'à l'oxygène, grâce à des transporteurs
	<p>Les différents transporteurs de la chaîne respiratoire</p>	<ul style="list-style-type: none"> Les protéines fonctionnant avec le NAD⁺ soluble Les flavoprotéines, utilisant les coenzymes FMN ou FAD Les cytochromes ☼☼ : ce sont des protéines contenant un hème avec un atome de Fer à l'état oxydé Fe^{3+} ou à l'état réduit Fe^{2+} = fer héminique, permettant le transfert d'un unique électron Les protéines Fer-Soufre <ul style="list-style-type: none"> Un atome de fer non héminique est tétracoordonné à 4 atomes de soufre appartenant à des cystéines Le transfert d'électrons est réalisé grâce au passage $Fe^{2+} \rightleftharpoons Fe^{3+}$ 1 seul électron transporté Présents dans les complexes I, II et III Un transporteur non protéique ☼☼ : l'ubiquinone, UQ ou coenzyme Q <ul style="list-style-type: none"> La forme réduite est l'ubiquinol UQH₂ Il s'agit d'un transporteur mobile de la membrane interne mitochondriale ☼ <div style="text-align: center;">  <p>Ubiquinone (état oxydé) ☼ Ubiquinol (état réduit)</p> <p>UQ UQH₂</p> </div>

Organisation de la chaîne respiratoire mitochondriale : LES GROUPES TRANSPORTEURS D'ÉLECTRONS
COMPLEXE I = NADH DÉSHYDROGÉNASE OU NADH – Q OXYDORÉDUCTASE

	<ul style="list-style-type: none"> Plus gros complexe de la chaîne respiratoire Donneur d'électrons = NADH, H⁺ Accepteur final = UQ Enchaînement des transporteurs : NADH → FMN (FP1) → Plusieurs Fe-S → UQ
	<ul style="list-style-type: none"> La réaction de transfert d'électrons est couplée au <u>transfert de 4 protons</u> de la matrice vers l'espace intermembranaire (EIM) équivalent au cytoplasme car la MME est très perméable
	$\text{NADH} + 5 \text{H}^+_{(\text{ma})} + \text{UQ} \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{UQH}_2 + 4 \text{H}^+_{(\text{cy})}$

Organisation de la chaîne respiratoire mitochondriale : LES GROUPES TRANSPORTEURS D'ÉLECTRONS
COMPLEXE II = SUCCINATE – Q RÉDUCTASE

	<ul style="list-style-type: none"> Donneur d'électrons = FADH₂ par la succinate déshydrogénase Accepteur final = UQ Contient la succinate DH qui fait aussi partie du cycle de Krebs et catalysant la réaction succinate → fumarate Comprend des protéines Fe-S et une flavoprotéine à FAD : FP2
	Il n'y a <u>pas de transfert de protons</u> dans l'EIM
	$\text{FADH}_2 + \text{UQ} \rightarrow \text{FAD} + \text{UQH}_2$

Organisation de la chaîne respiratoire mitochondriale : LES GROUPES TRANSPORTEURS D'ÉLECTRONS
**AUTRES COMPLEXES TRANSFÉRANT LES ÉLECTRONS À L'UBIQUINONE :
 PAS DE PASSAGE PAR LES COMPLEXES I OU II**

	<ul style="list-style-type: none"> L'acyl-CoA déshydrogénase intervient dans la β-oxydation des acides gras Une suite de protéines à FAD et centre Fe-S permet le transfert d'électrons à l'ubiquinone
	<ul style="list-style-type: none"> La glycérol-3-phosphate déshydrogénase intervient dans la navette pour le NADH produit dans le cytosol Contient du FAD : les électrons sont directement transférés à l'ubiquinone, pas de passage par les complexes I ou II

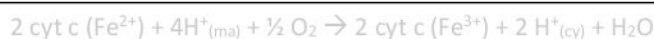
Organisation de la chaîne respiratoire mitochondriale : LES GROUPES TRANSPORTEURS D'ÉLECTRONS
COMPLEXE III = UBIQUINOL – CYTOCHROME C OXYDORÉDUCTASE

	<ul style="list-style-type: none"> Donneur d'électrons = UQH₂ Accepteur final = Cytochrome c, protéine mobile à la surface externe de la membrane interne Comprend des protéines Fe-S et les cytochromes b et c₁
	Il y a <u>transfert de 4 protons</u> dans l'EIM
	$\text{UQH}_2 + 2 \text{cyt c (Fe}^{3+}) + 2 \text{H}^+_{(\text{ma})} \rightarrow \text{UQ} + 2 \text{cyt c (Fe}^{2+}) + 4 \text{H}^+_{(\text{cy})}$
	<ul style="list-style-type: none"> Le cytochrome c peut se retrouver dans le cytoplasme Il devient alors un signal à l'origine de l'apoptose de la cellule

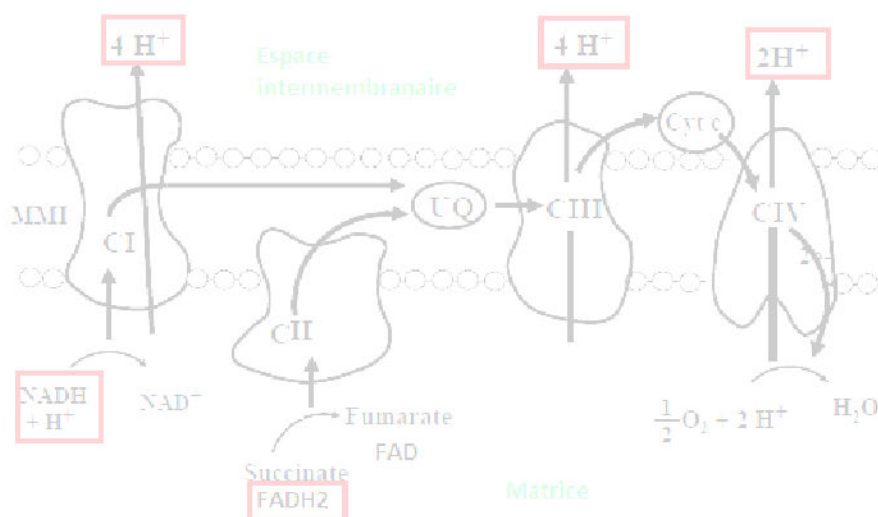
Organisation de la chaîne respiratoire mitochondriale : LES GROUPES TRANSPORTEURS D'ÉLECTRONS
COMPLEXE IV = CYTOCHROME OXYDASE

- Donneur d'électrons = Cytochrome c
- Accepteur final = O_2 , donne H_2O
- Comprend les cytochromes a et a_3 et 2 ions Cu_A et Cu_B cruciaux pour le transfert d'électrons
- Il y a réduction de $\frac{1}{2} O_2$ en H_2O qui implique 2 électrons

- Il y a transfert de 2 protons dans l'EIM, 1 proton par électron transporté



Organisation de la chaîne respiratoire mitochondriale : LES GROUPES TRANSPORTEURS D'ÉLECTRONS
VUE D'ENSEMBLE



Organisation de la chaîne respiratoire mitochondriale : LES GROUPES TRANSPORTEURS D'ÉLECTRONS
MÉTHODES POUR LA DÉTERMINATION DE L'ORGANISATION GÉNÉRALE DES TRANSPORTEURS

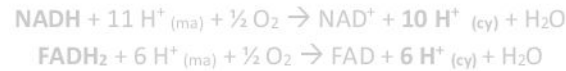
- La détermination des potentiels de réduction standard permet d'organiser les complexes par $E^{0'}$ croissant

- Expérience sur mitochondries isolées
- Ajout d'un fournisseur d'électrons = succinate : les complexes sont réduits
- Ajout d' O_2 : oxydation des complexes : les complexes les plus proches de l'oxygène sont réoxydés en premier

- Utilisation d'inhibiteurs spécifiques d'un complexe de la chaîne respiratoire
- Les complexes précédant le blocage sont sous forme réduite
- Les complexes situés en aval du blocage sont sous forme oxydée
- Exemples :
 - La **roténone** bloque le complexe I
 - L'**antimycine A** bloque le complexe III
 - Le **cyanure** CN^- se lie au Fe^{3+} et bloque le complexe IV. Il peut être libéré lors de la combustion de certaines matières plastiques au cours d'un incendie

MÉCANISME DE LA FORMATION D'ATP :
LE TRANSFERT D'ÉLECTRONS À L'O₂ EST FORTEMENT EXERGONIQUE

- L'ensemble des réactions d'oxydoréduction du NADH à la formation d'H₂O permet le **transfert de protons de la matrice vers l'EIM**
- Création d'un **gradient de protons** grâce aux complexes I⊕⊕, III⊕⊕ et IV⊕⊕
- **10 H⁺ sont transférés à partir du NADH⊕, 6 H⁺ à partir du FADH₂⊕**



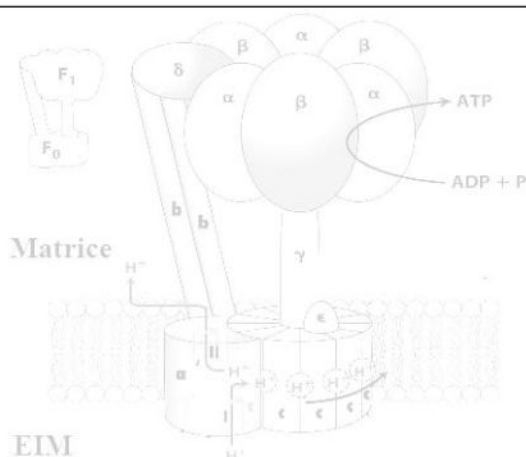
MÉCANISME DE LA FORMATION D'ATP
LE TRANSFERT D'ÉLECTRONS À L'O₂ EST ÉTROITEMENT COUPLÉ À LA SYNTHÈSE D'ATP⊕

- Une **inhibition du transfert d'électrons** inhibe également la **synthèse d'ATP**
 - Utilisation d'inhibiteurs spécifiques des différents complexes
- Une **inhibition de la synthèse d'ATP** inhibe également le **transfert d'électrons**
 - Utilisation d'oligomycine, inhibiteur de l'ATP synthase

- Certains composés, comme le **dinitrophénol**, permettent le **découplage de ces deux réactions**
- Il y a **bien transfert d'électrons** et consommation d'O₂ mais la **synthèse d'ATP est inhibée⊕⊕**
- Le dinitrophénol :
 - Une fonction phénol peut céder facilement un proton
 - Le dinitrophénol est hydrophobe : il franchit les membranes lipidiques
 - Ainsi, il permet le retour des H⁺ dans la matrice : **destruction du gradient de protons**
 - **Pas de production d'ATP**
- Il existe un **découplant naturel, la thermogénine⊕⊕ : canal à protons**
 - Dans les adipocytes provenant de la graisse brune chez les nouveau-nés et les hibernants
 - Permettant le maintien de la température corporelle par production de chaleur
 - Coloration brune liée à la présence des cytochromes dans les mitochondries très nombreuses

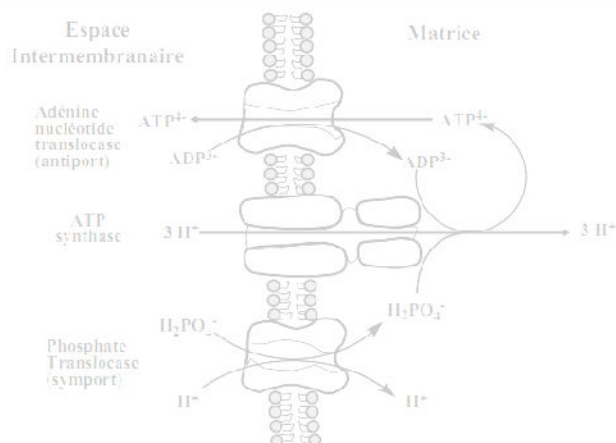
MÉCANISME DE LA FORMATION D'ATP
COMPLEXE ENZYMATIQUE DE L'ATP SYNTHASE OU COMPLEXE V ET COUPLAGES

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Composant F_0 : canal transmembranaire à travers la membrane interne, bloqué par l'oligomycine ▪ Composant F_1 : 6 sous-unités qui forment une protubérance dans la matrice et permettant la réaction de formation d'ATP : site catalytique
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Couplage chimio-osmotique : oxydation du NADH en NAD^+ couplé à un transport actif de H^+ vers l'EIM = chaîne de transfert des électrons ▪ Couplage osmo-chimique : transport des H^+ de l'EIM vers la matrice à travers la sous-unité F_0 de l'ATP synthase et phosphorylation d'ADP en ATP par la sous-unité F_1 de l'ATP synthase
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ C'est la force proton-motrice qui entraîne l'écoulement des H^+ à travers F_0 vers la matrice et qui fournit l'énergie nécessaire à la synthèse d'ATP catalysée par le complexe F_1 ▪ Le passage des H^+ à travers F_0 entraîne une rotation des sous-unités c ▪ Cette rotation entraîne la sous-unité γ ▪ Les forces de friction entre γ et les sous-unités β permet la synthèse d'ATP par les sous-unités β



MÉCANISME DE LA FORMATION D'ATP
TRANSPORTS ACTIFS INDISPENSABLES AUX OXYDATIONS PHOSPHORYLANTES

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Système adénine nucléotide translocase : antiport ATP/ADP ▪ Laisse entrer dans la mitochondrie un ADP pour une sortie d'ATP
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Système phosphate translocase : symport P_i/H^+ ▪ Fait entrer dans la mitochondrie un P_i et un H^+ en parallèle



OXYDATIONS PHOSPHORYLANTES OU PHOSPHORYLATIONS OXYDATIVE
BILAN ÉNERGÉTIQUE

	<ul style="list-style-type: none"> Il faut 4 H⁺ pour fabriquer une molécule d'ATP : 3 passent dans F₀ et 1 entre avec le Pi 1 NADH mitochondrial transfère 10 H⁺ dans l'EIM → 2,5 ATP formés 1 FADH₂ mitochondrial transfère 6 H⁺ dans l'EIM → 1,5 ATP formés
	<ul style="list-style-type: none"> 1 NADH cytosolique est transporté dans la mitochondrie selon deux systèmes (voir glycolyse) : <ul style="list-style-type: none"> Si système malate/aspartate : 1 NADH cytosol donne 1 NADH mitochondrie donc 2,5 ATP Si système glycérol-3-phosphate : 1 NADH cytosol donne 1 FADH₂ mitochondrial donc 1,5 ATP
	<ul style="list-style-type: none"> Les oxydations phosphorylantes fournissent la majeure partie de l'ATP synthétisé dans les cellules

OXYDATIONS PHOSPHORYLANTES OU PHOSPHORYLATIONS OXYDATIVE
RÉGULATION

	<ul style="list-style-type: none"> L'intensité de la respiration cellulaire dépend étroitement de la concentration intracellulaire en ADP et ATP → charge énergétique Si ATP élevé : peu d'ADP donc chaîne respiratoire au repos et inversement De manière générale l'utilisation des substrats énergétiques est contrôlée par les besoins énergétiques de la cellule et donc par la charge énergétique
--	--

OXYDATIONS PHOSPHORYLANTES OU PHOSPHORYLATIONS OXYDATIVE
FORMATION ET ÉLIMINATION DES DÉRIVÉS TOXIQUES DE L'OXYGÈNE MOLÉCULAIRE

	<ul style="list-style-type: none"> Une réduction partielle de O₂ au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale génère des composés dangereux appelés dérivés réactifs de l'oxygène ROS ou EOS <ul style="list-style-type: none"> anion superoxyde O₂⁻ peroxyde O₂²⁻
	<ul style="list-style-type: none"> Il existe différentes stratégies de défense de la cellule faisant intervenir : <ul style="list-style-type: none"> Glutathion peroxydase Superoxyde dismutase SOD : $2 O_2^{\cdot -} + 2 H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$ Catalase : $2 H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2 H_2O$

OXYDATIONS PHOSPHORYLANTES OU PHOSPHORYLATIONS OXYDATIVE
CYTOPATHIES MITOCHONDRIALES

	<ul style="list-style-type: none"> Les maladies cytopathiques mitochondriales sont des maladies génétiques très polymorphes, neurologique ou neuromusculaire Les mutations touchant les protéines de la chaîne respiratoire peuvent être nucléaires ou mitochondriales (13 protéines de la chaîne respiratoire, appartenant aux 5 complexes) Le génome mitochondrial est à transmission maternelle Les mutations touchant les gènes portés par le génome mitochondrial seront donc transmises par la mère
	<ul style="list-style-type: none"> La neuropathie Optique de Leber est provoquée par une mutation au niveau du gène ND4 du complexe I Le transfert d'électrons du NADH à UQ est partiellement défectueux Ce qui provoque un ralentissement au niveau des neurones, particulièrement dans le nerf optique : cécité apparaissant au début de l'âge adulte