

METABOLISME MITOCHONDRIAL

PLAN DU COURS

I. Introduction au métabolisme mitochondrial

- Objectif du métabolisme cellulaire
- Structure de la mitochondrie
- Le pyruvate et devenir

II. Pyruvate Déshydrogénase

- Structure
- Généralités sur les réactions de la PDH
- Devenir de l'Acétyl-CoA

III. Introduction au cycle de Krebs

- Généralités
- Point d'entrée de l'Acétyl CoA

IV. Les étapes

Détails des séquences réactionnelles du Cycle de Krebs

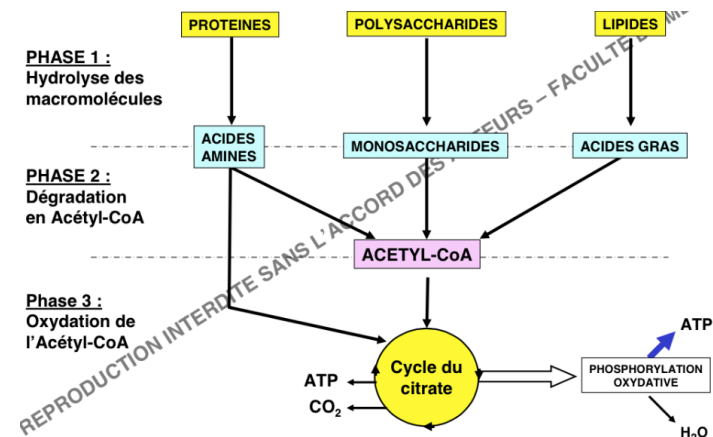
V. Bilan du cycle de Krebs

VI. Exemple : Catabolisme du glucose

Introduction au métabolisme mitochondrial

I. Objectif du métabolisme cellulaire

L'objectif **final** de la dégradation des protéines, lipides et polysaccharides est la **production d'énergie** au niveau de la **mitochondrie**. L'**Acétyl-CoA** correspond à la **molécule clef** du métabolisme mitochondrial, **lien entre la dégradation et la production d'énergie**.

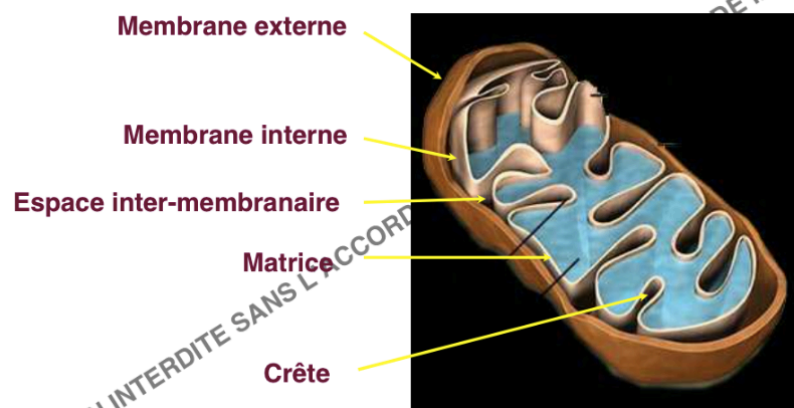


II. Structure de la mitochondrie

La mitochondrie est un **organite cytoplasmique** retrouvée chez les cellules **eucaryotes aérobies**; dont chaque structure possède une fonction **particulière**.

On y distingue :

STRUCTURE	CARACTERISTIQUES
Membrane <u>E</u> terne	-Perméable aux molécules
Membrane <u>I</u> terne	-Imperméable, passage uniquement actif pour certaines molécules (ex : Pyruvate) -Possède des crêtes
Espace inter-membranaire	
Matrice mitochondriale	-Contient la Pyruvate Déshydrogénase (PDH) -Contient toutes les enzymes du Cycle de Krebs SAUF une -Moteur de la cellule



III. Le pyruvate et son devenir

Rappel : La glycolyse produit deux molécules de pyruvate à partir d'une molécule de glucose.

La **Glycolyse** a lieu dans le **cytoplasme** mais son produit (pyruvate) doit entrer dans la **matrice mitochondriale** pour se faire métaboliser et produire de l'énergie.

Le pyruvate doit donc passer **deux membranes**, la première **perméable**, la seconde plus interne **imperméable**. Il doit donc se servir d'un **transporteur** pour passer cette dernière : la **Pyruvate translocase**.

- Il s'agit d'un **symport** (=co-transport dans la même direction \neq échangeur) avec des protons H^+ .
- La pyruvate translocase est un transporteur **actif**, il nécessite de l'énergie générée par un **gradient chimique**, du aux mouvements des protons H^+ .

En présence d'oxygène (condition aérobie)

→ Si la cellule a besoin d'énergie : le pyruvate donnera de l'**Acétyl-CoA** grâce à la **Pyruvate Déshydrogénase** (PDH), substrat pour le Cycle de Krebs = **production d'énergie**.

→ Si la cellule n'a pas besoin d'énergie : le pyruvate donnera de l'**Oxaloacétate**, substrat pour la Néoglucogenèse (formation de glucose) = **stockage d'énergie**.

En absence d'oxygène (condition anaérobie), le pyruvate forme du **lactate**.

Rappel : Cellule anaérobie = Mitochondrie absente ou inactive => pas d'entrée du pyruvate dans une mitochondrie => le pyruvate reste dans le cytoplasme et forme du lactate.

Le Pyruvate Déshydrogénase (PDH)

I. Généralités

La **PDH** est l'**UNIQUE** enzyme permettant la formation d'Acétyl-CoA à partir d'un pyruvate, au moyen d'une **décarboxylation oxydative** (=perte d'un atome de carbone). Au cours de cette réaction, **il y a formation d'une liaison à fort potentiel énergétique sans utilisation d'ATP**. De plus, il y a **réduction** du coenzyme NAD.

II. Structure

La PDH est un **complexe enzymatique** composé de **3 unités enzymatiques (E1, E2 et E3)** et **5 coenzymes** qui fonctionnent **uniquement en condition aérobie**. **Les 3 unités enzymatiques sont attachées les unes aux autres**. La formation de ce complexe a plusieurs avantages :

→ **Eviter les fuites** de substrats

→ **Accélération** de la décarboxylation en Acétyl-CoA (= plus d'énergie plus rapidement)

→ Meilleure **coordination** des réactions

III. Devenir de l'Acétyl-CoA

L'Acétyl-CoA fonctionne comme un interrupteur moléculaire, notamment au niveau du foie.

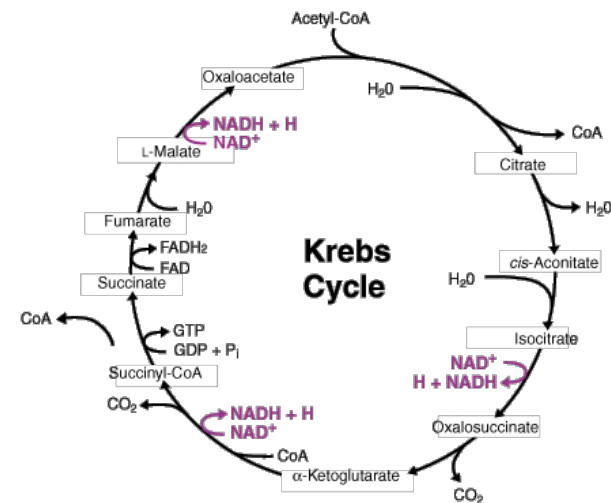
- En cas de niveau énergétique faible, l'Acétyl-CoA se transforme en **Citrate** avec deux solutions :

1. Soit former de l'énergie par le **Cycle de Krebs**, aussi appelé Cycle du Citrate.

2. Soit sortir vers le **cytoplasme**, pour former du **lactate**. (à vérifier)

- En cas de niveau énergétique élevé, l'Acétyl-CoA servira à la **synthèse d'AG** ou **de corps cétoniques** (molécules dérivées des Acides gras).

Introduction au cycle de Krebs (= cycle du citrate)



compréhension de cette liste se fera lorsque le cours en amphi sur le métabolisme des lipides et protéines sera fait

I. Généralités

Le **cycle de Krebs** est un **carrefour métabolique** impliquant le métabolisme des protéines, lipides et glucides, à l'origine de **95%** de l'énergie de la cellule. Le cycle du Citrate a lieu dans toutes les cellules possédant des mitochondries (A savoir : **toutes les cellules SAUF les érythrocytes**).

Il s'agit d'un ensemble de **8 réactions** avec **élimination de 2 carbones** sous forme de CO₂.

NB : Erythrocytes = Globules rouges

II. Point d'entrée de l'Acétyl-CoA

L'Acétyl-CoA peut avoir plusieurs origines :

→ **Oxydation des acides gras** = **Catabolisme des acides gras**

→ **Cétolyse** = **Catabolisme des corps cétoniques**

→ **Dégradation oxydative des acides aminés cétoogènes** (= AA pouvant former des corps cétoniques)

→ **Décarboxylation oxydative du pyruvate par la PDH** (pour la glycolyse essentiellement)

Bien comprendre que l'Acetyl-coa provient du catabolisme des lipides, protéines et glucides. Il reste intéressant d'apprendre la liste dès maintenant car elle permet de faire le lien entre le métabolisme des molécules complexes. La réelle

Les différentes étapes du cycle de Krebs

Il s'agit de considérer les étapes du cycle de Krebs lorsque la cellule a un niveau énergétique faible.

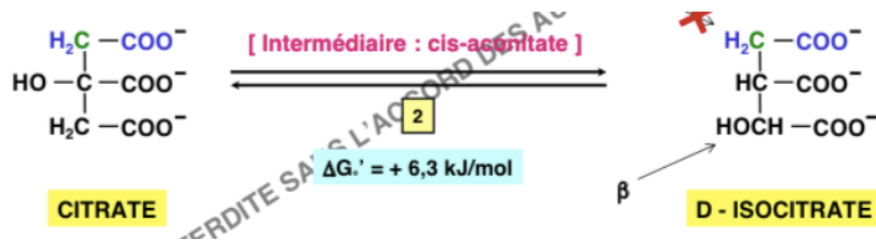
LES 4 PREMIERES REACTIONS DU CDK

Réaction 1



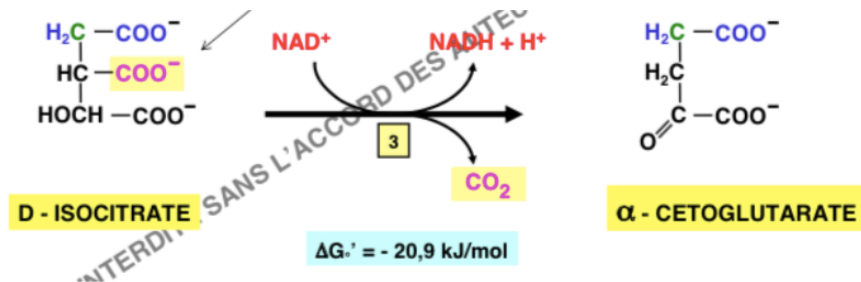
La **citrate synthase** catalyse la première réaction du CDK où l'oxaloacétate (OAA) et un Acétyl-CoA produisent un Citrate. Il y a utilisation d'une molécule d'**H₂O**. Il s'agit d'une réaction très **exergonique** (rappel : $\Delta G^{\circ}' < 0$), ce qui la rend **irréversible** et constitue un **point clef de régulation du flux entrant** du CDK.

Réaction 2



L'**aconitase** catabolise la deuxième réaction par **DEUX** étapes : une **déshydratation** qui aboutit à la formation d'**aconitase** **PUIS** une **hydratation** pour former le produit : **Isocitrate**.

Réaction 3

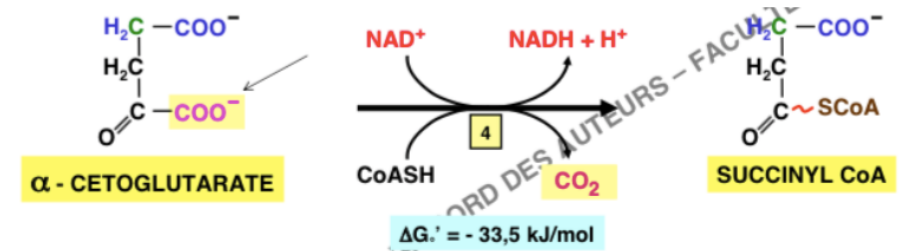


Il s'agit de la **première décarboxylation oxydative** catabolisée par l'**Isocitrate Déshydrogénase** permettant la formation d' **α -Cétoglutarate** à partir de l'**Isocitrate**.

→ Réaction **irréversible et production de NADH réduit**.

Décarboxylation oxydative = perte d'un carbone sous forme de CO₂.

Réaction 4



Il s'agit de la **deuxième décarboxylation oxydative** catabolisée par l' **α -cétoglutarate Déshydrogénase**, formant une liaison **thioester** à haut potentiel énergétique sur le produit : **Succinyl-CoA**.

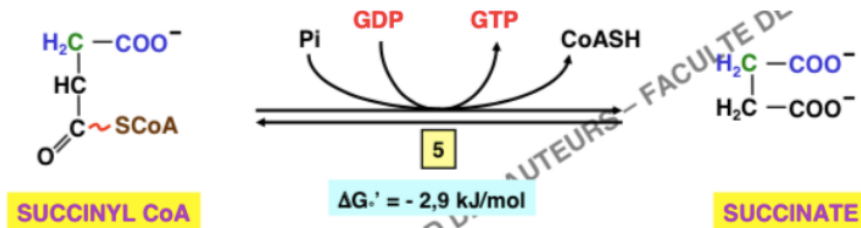
→ Réaction **irréversible et production de NADH réduit**.

Remarque : L' α -cétoglutarate DH fonctionne comme la Pyruvate DH – elle a besoin de 5 coenzymes pour fonctionner.

4 DERNIERES REACTIONS : REGENERATION DE L'OAA

Les 4 dernières étapes « bouclent le cycle » et permettent de se retrouver en **position initiale** pour accueillir **une nouvelle molécule d'acétyl-CoA**

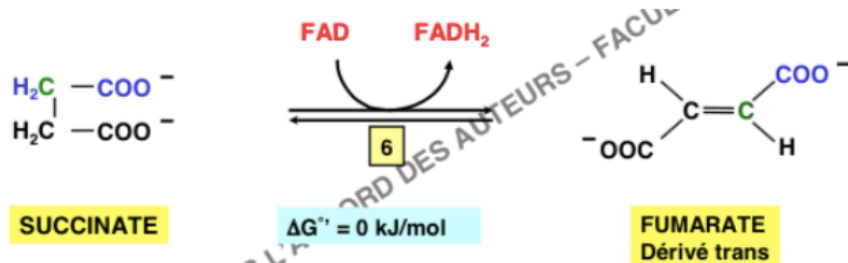
Réaction 5



La 5^{ème} réaction est la **SEULE** du cycle produisant **directement** de l'énergie car elle fournit une molécule de **GTP** par transfert de liaison à haut potentiel énergétique.

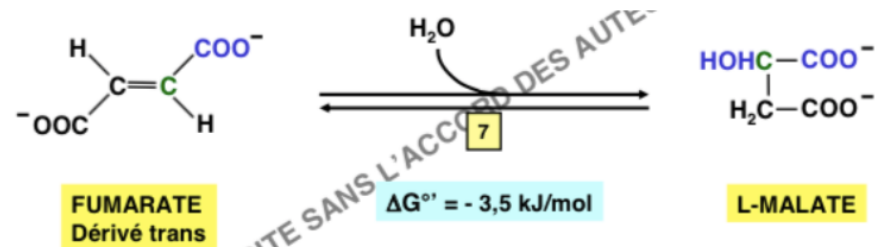
Cette molécule de **GTP** deviendra **ATP** grâce à l'enzyme : **Nucléoside Diphosphate Kinase**. (++)

Réaction 6



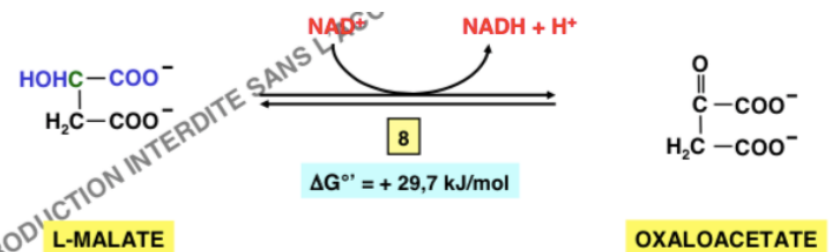
L'enzyme catabolisant cette réaction : **Succinate Déshydrogénase** est la **SEULE** enzyme qui **ne soit pas** localisée dans la **matrice mitochondriale** – Elle fait partie du **complexe II** de la **Chaîne Respiratoire Mitochondriale**.

Réaction 7



Il s'agit d'une étape d'**hydratation**, **exergonique** mais **réversible**. Le **fumarate** produit de la 6^{ème} réaction réagit avec l'enzyme **Fumarase** pour donner du **Malate**.

Réaction 8 – the last but not the least



Finalement, la reformation de l'**Oxaloacétate** à partir du **Malate** est permise grâce à la **Malate Déshydrogénase**. Il s'agit d'une réaction **endergonique réversible** et produit la dernière molécule de **NADH réduit**.

Bilan du cycle de Krebs

Un **seul ATP** est produit lors de ce cycle d'un point de vue énergétique.

En revanche, le Cycle de Krebs produit des **coenzymes** dont la **ré oxydation** (**NADH** et **FADH₂**) par la **chaîne respiratoire mitochondriale** permet d'obtenir :

3 ATP par NADH ré oxydé et 2 ATP par FADH₂ ré oxydé.

NADH/NAD⁺ et FADH₂/FAD⁺ constituent des couples d'oxydo-réductions que l'on appelle coenzymes. En cours, vous verrez comment lors de la CRM, ces coenzymes produiront des ATP grâce à leur oxydation.

Exemple concret : Combien d'ATP produits lors d'un catabolisme complet d'une molécule de glucose ?

En partant de la **glycolyse** :

1. Une molécule de glucose -> glycolyse -> 2 pyruvates + **2 NADH** + 2 ATP
2. 2 pyruvates -> PDH -> 2 Acétyl-CoA = formation de **2 NADH** réduits
3. Acétyl-CoA -> 2 Cycle de Krebs = **6 NADH**, 2 FADH₂, 2 GTP

Bilan total: **2 NADH** + 2 ATP (1.) + **2 NADH** (2.) + 6 NADH + 2 FADH₂ + 2 GTP (3.)

Donnent : **10 NADH** + 2 FADH₂ + 2 ATP + 2 GTP

Equivalent à : **38 molécules d'ATP.**

Vous verrez en cours que ce bilan dépend en réalité du système de navette que prendra les molécules au cours du catabolisme. Pour l'instant, retenez cet ordre d'idée.

Bilan du catabolisme du glucose

ETAPES	COENZYMES REDUITS produits		MOLECULES ENERGETIQUES produites consommées	
Glycolyse				
GLC → 2 PYR	2 (NADH + H ⁺)		4 ATP	2 ATP
BILAN	2 (NADH + H ⁺)		2 ATP	
Catabolisme Mitochondrial				
2 PYR → 2 Ac-CoA	2 (NADH + H ⁺)			
2 Ac-CoA → 4 CO ₂	6 (NADH + H ⁺)	2 (FADH ₂)	2 GTP	
BILAN	8 (NADH + H ⁺)	2 (FADH ₂)	2 GTP	
	10 (NADH + H ⁺)	2 (FADH ₂)	2 GTP + 2 ATP	
BILAN GLOBAL	(10 * 3) + (2 * 2) + 2 + 2 = 38 ATP			

Ac-CoA : Acétyl-CoA

Pyr : pyruvate

Glc : glucose

Ac-CoA : Acétyl-CoA

Pyr : pyruvate

Glc : glucose