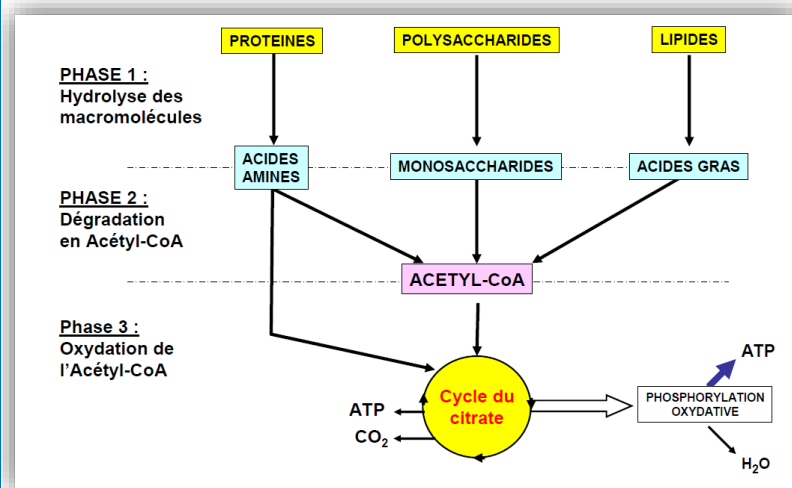


Biochimie : Métabolisme Mitochondrial

I-) Introduction au métabolisme mitochondrial

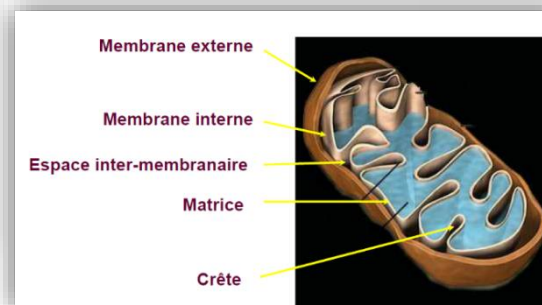
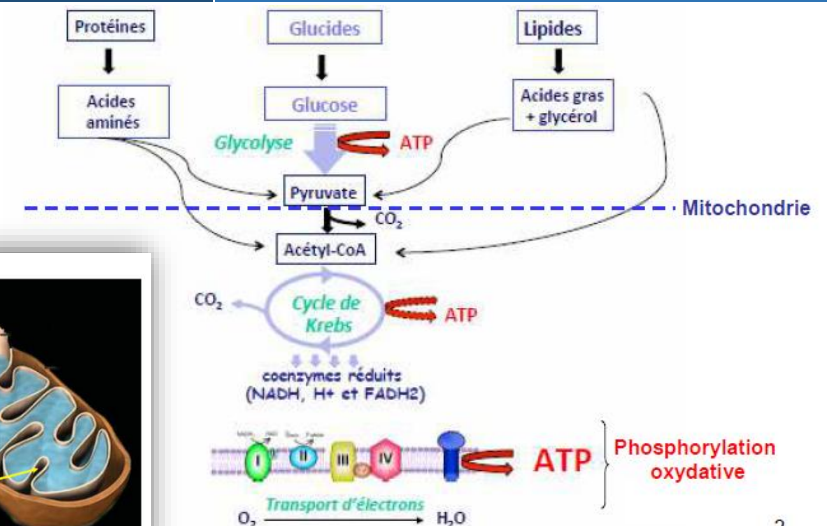
A- Objectif du métabolisme cellulaire

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



On y distingue :

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



B- Structure de la mitochondrie

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

C- Le pyruvate et son devenir

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

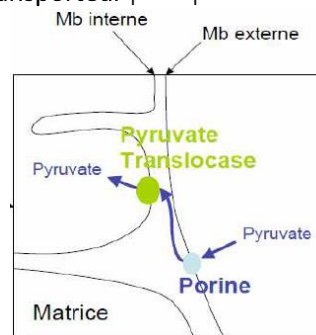


La **Glycolyse** a lieu dans le **cytoplasme** mais son produit (pyruvate) doit entrer dans la **matrice mitochondriale** pour se faire métaboliser et produire de l'énergie.

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 = antiport) avec des protons H^+ .

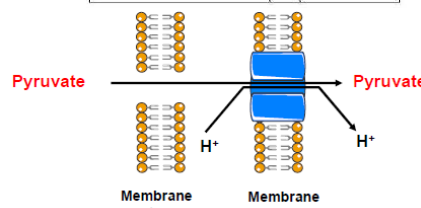
→ La pyruvate translocase est un transporteur **actif**, il nécessite de l'énergie générée par un **gradient chimique**, du aux mouvements des protons H^+ .



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.*

II-) La Pyruvate Déshydrogénase (PDH)

A- 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 sous forme de CO_2). 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.

B- 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
- **Meilleure coordination** des réactions

C- 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**.

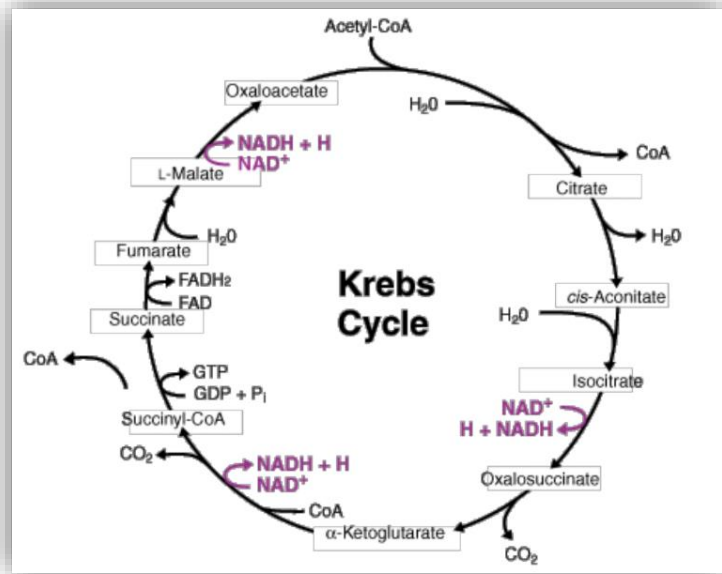
- ❖ En cas de niveau énergétique **élevé**, l'Acétyl-CoA servira à la **synthèse d'AG** ou de **corps cétoniques** (molécules dérivées des Acides gras).

III-) Introduction au cycle de Krebs (= cycle du citrate)

A- Généralités

Le **cycle de Krebs** est une **voie mitochondriale de catabolisme oxydatif** ainsi qu'un **carrefour métabolique** impliqué dans 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** (= globules rouges)). Elle fonctionne seulement en **aérobie (+++)** car elle est couplée à la **chaîne respiratoire mitochondriale** pour produire de l'ATP.

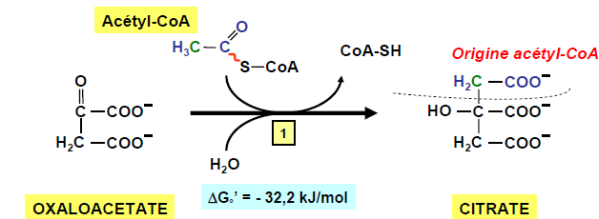
Il s'agit d'un ensemble de **8 réactions** avec élimination de **2 carbones** sous forme de **CO_2 par décarboxylation oxydative**. On oxyde les substrats du cycle de Krebs ce qui permet de réduire des cofacteurs, qui en étant **réoxydés produisent de l'ATP** grâce à la **chaîne respiratoire mitochondriale** (CRM).



A- Les 4 premières étapes du cycle de Krebs

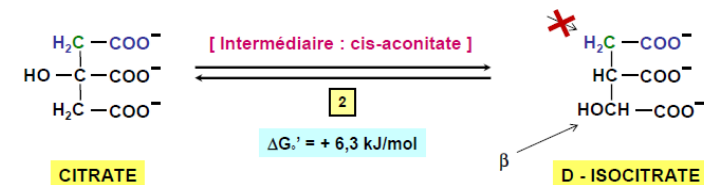


1. Réaction 1



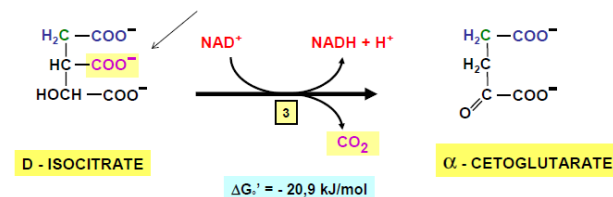
La **citrate synthase** catalyse la première réaction du CDK où l'**oxaloacétate** (OAA) et un **Acétyl-CoA** produisent un **Citrate**. Il y a utilisation d'une molécule d'**H₂O**. Il s'agit d'une réaction **très exergonique** (donc pas besoin de beaucoup d'OAA pour produire la réaction) ce qui la rend **irréversible** et constitue un **point clef de régulation du flux entrant** du CDK. Le CoA-SH est régénéré.

2. Réaction 2



L'**aconitase** (avec 2 cofacteurs : un centre **Fer-Soufre** et le **Glutathion**) catalyse la deuxième réaction par **DEUX** étapes : une **déshydratation** qui aboutit à la formation d'**aconitate** **PUIS** une **hydratation** pour former le produit : **Isocitrate**. Le **citrate** est isomérisé en **isocitrate**

3. Réaction 3



Il s'agit de la **première décarboxylation oxydative** catalysée par l'**Isocitrate Déshydrogénase** permettant la formation d'**α-Cétoglutarate** à partir de l'**Isocitrate**. → Réaction **irréversible, limitante et production de NADH réduit**.

B- Point d'entrée de l'Acétyl-CoA

L'**Acétyl-CoA** peut avoir plusieurs origines :

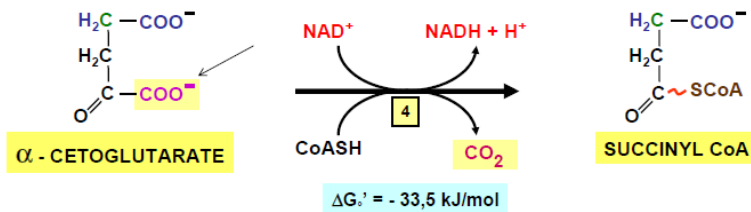
- ✓ **Oxydation des acides gras** = Catabolisme des acides gras
- ✓ **Cétolyse** = Catabolisme des corps cétoniques
- ✓ **Dégradation oxydative des acides aminés cétoogènes** (= AA pouvant former des corps cétoniques)
- ✓ **Décarboxylation oxydative du pyruvate par la PDH** (pour la glycolyse essentiellement)

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

IV-) 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**.

4. Réaction 4



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

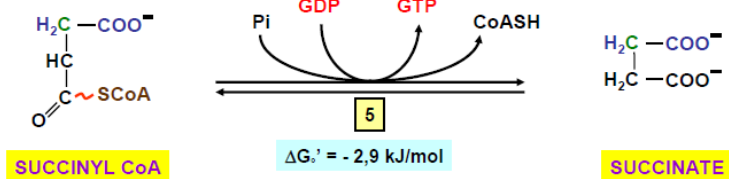
→ Réaction **irréversible et production de NADH réduit**.

Remarque : L'α-cétoglutarate DH fonctionne comme la Pyruvate DH – c'est un complexe enzymatique composé de 3 enzymes et il a besoin de 5 coenzymes pour fonctionner.

B- Les 4 dernières étapes du cycle de Krebs

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

1. Réaction 5

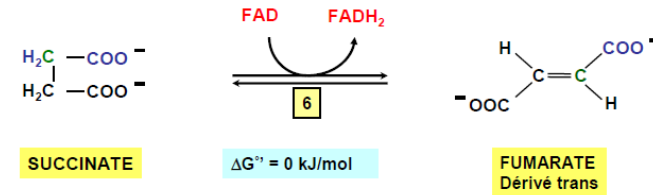


La 5ème réaction est la **SEULE** du cycle produisant **directement** de l'énergie car elle fournit une molécule de **GTP** par transfert de liaison à haut potentiel énergétique grâce à la **Succinyl-CoA synthétase**. Elle est **réversible**.



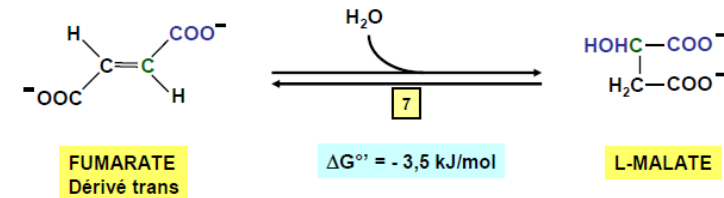
Cette molécule de **GTP** deviendra **ATP** grâce à l'enzyme : **Nucléoside Diphosphate Kinase** (++)

2. Réaction 6



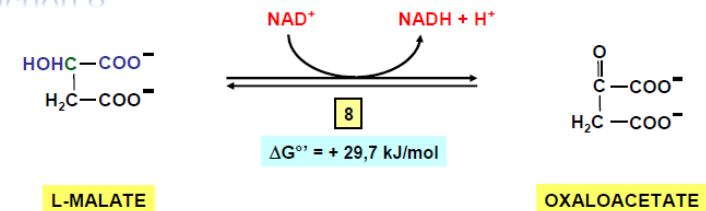
L'enzyme catalysant cette réaction : **Succinate Déshydrogénase** est la **SEULE** enzyme qui **ne soit pas** localisée dans la **matrice mitochondriale** et la seule à utiliser le FAD – Elle fait partie du **complexe II** de la **Chaîne Respiratoire Mitochondriale**. Elle est **réversible** et produit toujours du **Fumarate TRANS**

3. Réaction 7



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

4. Réaction 8



Finalement, la reformation de l'**Oxaloacétate** (OAA) à partir du **Malate** est permise grâce à la **Malate Déshydrogénase**. Il s'agit d'une réaction **fortement endergonique réversible**, du coup on a une très faible concentration en OAA et produit la troisième et dernière molécule de **NADH réduit**.

Petit récap

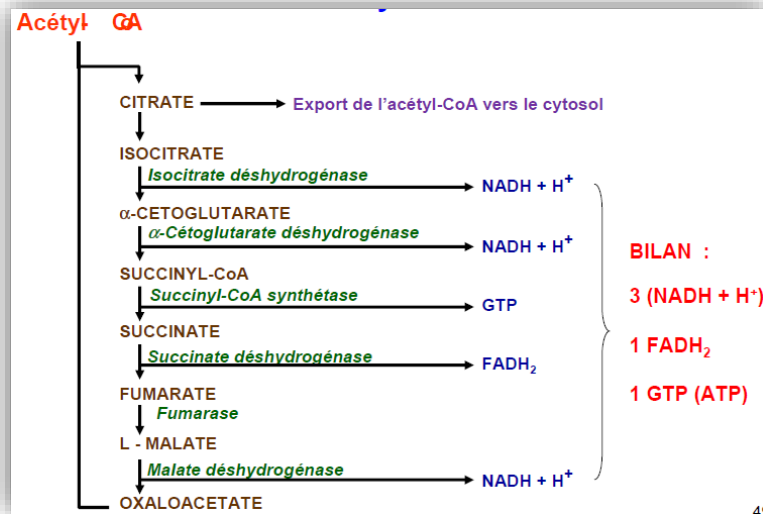
- ✓ 4 réactions d'oxydation
- ✓ 1 réaction produit directement une molécule énergétique (le GTP)





V-) Le Bilan du cycle de Krebs

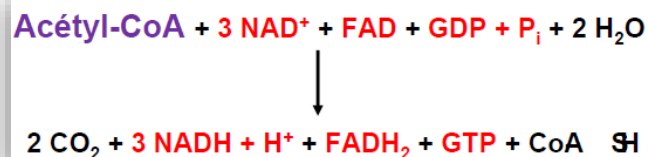
Un **seul GTP (qui est ensuite transformé en ATP)** est produit lors de ce cycle d'un point de vue énergétique.



En revanche, le Cycle de Krebs réduit des **coenzymes (NADH et FADH₂)** dont la **réoxydation** par la **chaîne respiratoire mitochondriale** permet d'obtenir : **3 ATP par NADH réoxydé et 2 ATP par FADH₂ réoxydé.**

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, reprenez cet ordre d'idée.

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
BILAN GLOBAL	10 (NADH + H ⁺)	2 (FADH ₂)	2 GTP + 2 ATP
	(10 * 3) + (2 * 2) + 2 + 2 = 38 ATP		

Ac-CoA : Acétyl-CoA Pyr : pyruvate Glc : glucose