

SL Dr. Liviu Tămaş [tamas.liviu@umft.ro](mailto:tamas.liviu@umft.ro) et [tliviu33@yahoo.com](mailto:tliviu33@yahoo.com)

Toutes les questions seront envoyées à SL Dr. Liviu Tămaş aux les adresses de email fournis (**IMPORTANT** – les questions seront envoyées simultanément aux les deux adresses de email fournis et pas seulement a une !!!)

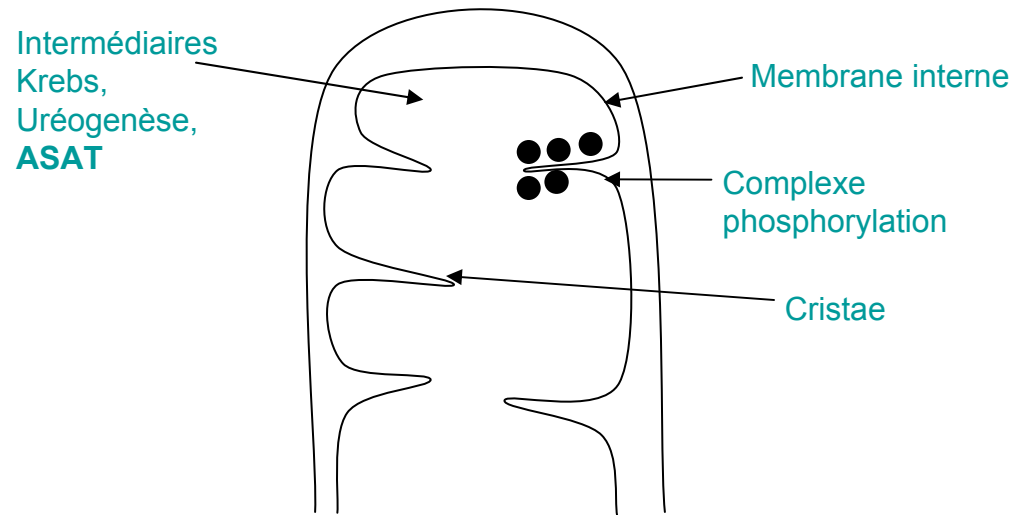
# METABOLISME

## METABOLISME ENERGETIQUE



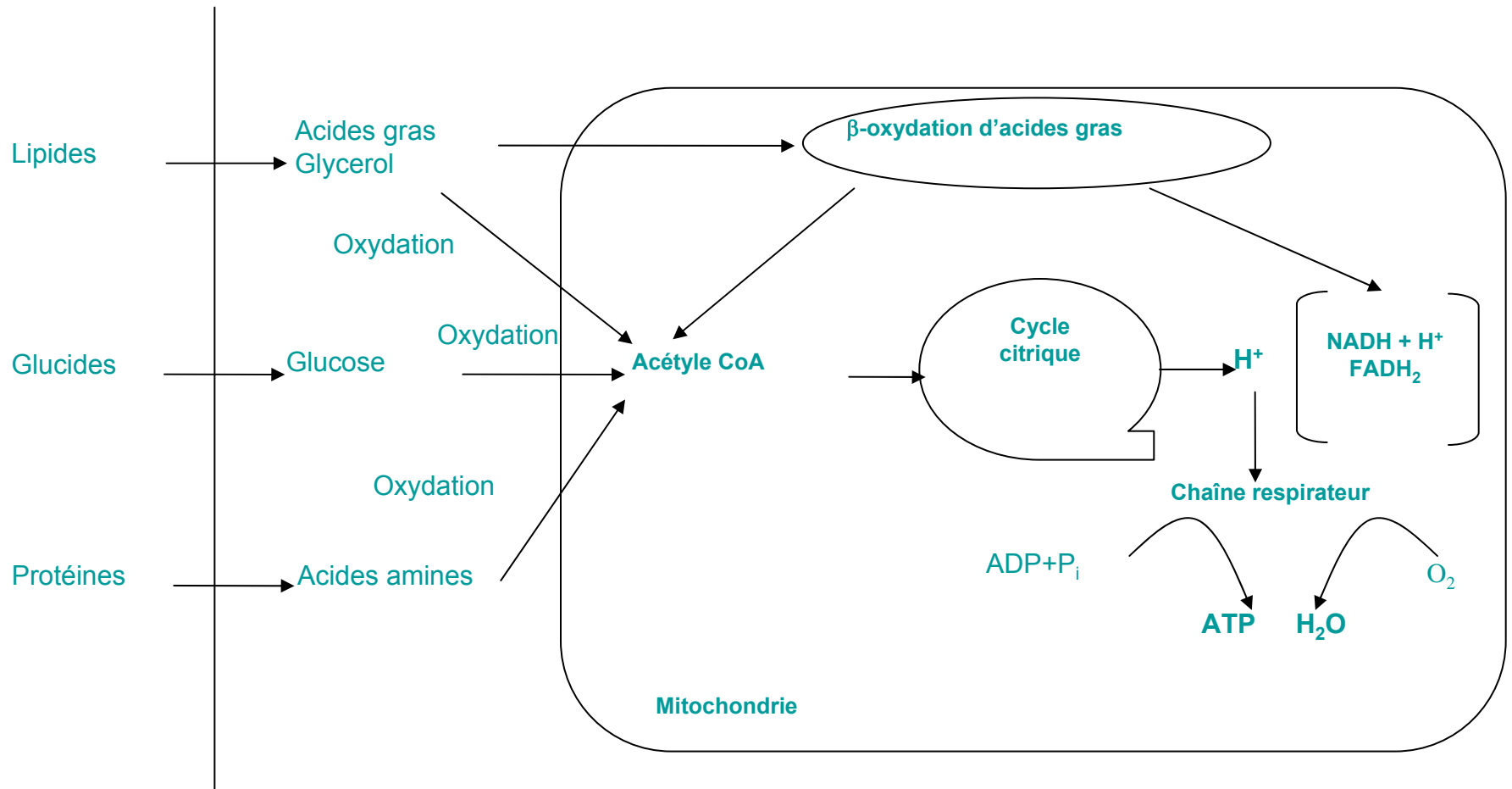
# La respiration cellulaire

- La **mitochondrie** est le centre énergétique de la cellule, la plupart des processus qui se déroulent ici couplant l'énergie obtenue à partir des réactions d'oxydation à la synthèse de l'ATP, l'intermédiaire macroergique.
- Le nombre de mitochondries est constant et caractéristique à chaque type de cellule.
- Par exemple dans la cellule de foie de rat les mitochondries sont 800 et occupent environ 20% du volume cellulaire. Les mitochondries du myocarde occupent 50% du volume cellulaire.



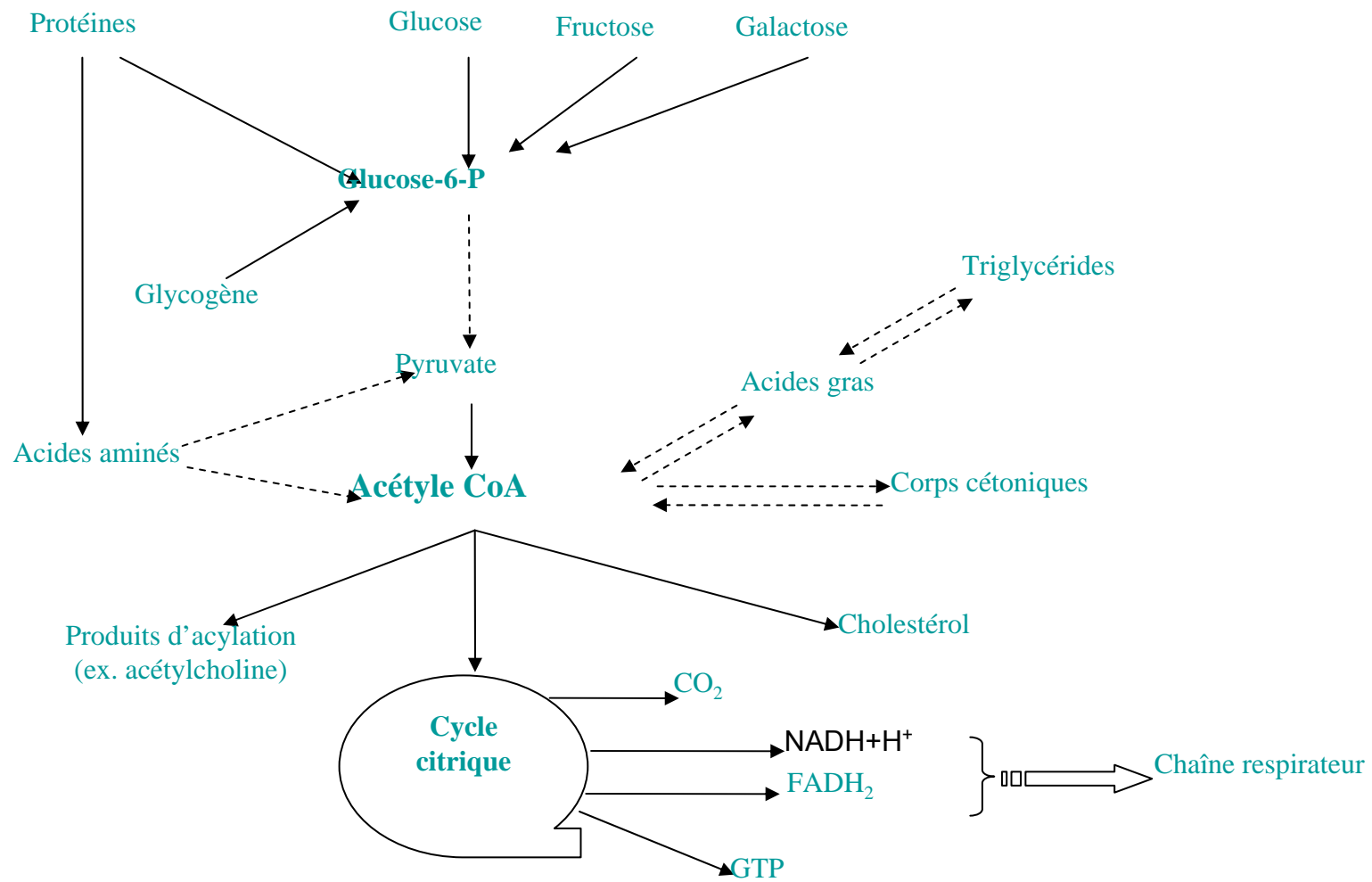
- Dans la cellule, les mitochondries sont situées à la proximité des structures qui consomment d'ATP (myofibrilles) - ou à la proximité des sources de stockage d'énergie tels que les gouttelettes lipidiques.
- La surface de la membrane interne mitochondriale est directement proportionnelle à la respiration du tissu.
- **Par la respiration on comprend le processus qui transforme en énergie de l'ATP, l'énergie produite dans des réactions contrôlées de l'hydrogène avec l'oxygène, avec la formation d'eau.**

- Les mitochondries sont des systèmes de catalyseurs qui collectent et transportent différents équivalents réducteurs à la réaction finale de réduction d'oxygène, avec la formation de l'eau.
- Ces équivalents réducteurs du cytoplasme sont transférés dans la mitochondrie à l'aide de différents systèmes de transfert où sont situées des voies métaboliques qui ont lieu spécifiquement dans les mitochondries, comme la  $\beta$ -oxydation des acides gras et le cycle citrique.



# Cycle tricarboxylique de Krebs

- Le principal fournisseur d'équivalents réducteurs pour la chaîne cellulaire est le cycle des acides tricarboxyliques ou de Krebs.
- Ce cycle métabolise complètement l'acétyle CoA à  $\text{CO}_2$  et hydrogène.
- Le cycle est situé à l'intérieur de la mitochondrie, tout près des éléments de la chaîne respiratoire, dont les équivalents réducteurs produits par le cycle Krebs sont oxydés immédiatement dans la chaîne respiratoire.
- Le cycle est très important parce que l'acétyle CoA représente le produit final du catabolisme des glucides, des lipides et des quelques acides aminés.
- Par l'intermédiaire du cycle Krebs on réalise une unité entre les trois grandes catégories de composés organiques (glucides, lipides et protéines), le cycle Krebs étant nommé la plaque tournante du métabolisme intermédiaire.



## Étapes du cycle citrique

### 1. La formation de l'acide citrique

- Il s'agit d'une réaction de **condensation** au niveau de l'atome de carbone du méthylène (**acétyl-CoA**) avec l'atome de carbone carbonyle de l'**acide oxaloacétique**. Il s'agit d'une réaction **irréversible**, qui hydrolyse un lien macroergique de type thioester et pour cette raison peut être considéré comme **la réaction de rythme** du cycle citrique. La réaction est catalysée par la **citrate synthase**, une enzyme régulée par l'action **inhibitrice de l'ATP, l'acetyl-CoA et succinyl-CoA**.

### 2. Isomérisation d'acide citrique en acide isocitrique

- L'étape représente la **déshydratation de l'acide citrique** avec la formation d'acide cis-aconitique suivi par l'addition d'eau pour former de l'**acide izocitrique**. Ces deux étapes sont catalysées par l'**aconitase**, enzyme **inhibée spécifiquement par le fluoroacetate**.

### 3. L'oxydation d'acide isocitrique en acide $\alpha$ -cétoglutarique

- C'est une réaction de **déshydrogénation suivie par une décarboxylation** dans laquelle l'enzyme **isocitrate déshydrogénase NAD<sup>+</sup>-dépendante** transfère le hydrogène à la coenzyme attachée. **L'enzyme est régulée allostériquement positif par l'AMP et ADP et négatif par l'ATP**.



## 4. Décarboxylation oxydative de l'acide $\alpha$ -cétoglutarique

- Dans cette réaction, l'élimination du groupe carboxyle est accompagnée par l'oxydation d'un atome de carbone voisin. C'est une réaction de **phosphorylation de substrat** dans laquelle l'énergie de réaction est couplée directement à la formation par la phosphorylation d'un composé nucléotidique triphosphorylé, **GTP**. Cette étape se compose par deux réactions:
  - **Décarboxylation oxydative de l'acide  $\alpha$ -cétoglutarique** pour former **succinyl-CoA, NADH + H<sup>+</sup> et CO<sub>2</sub>**. La réaction est catalysée par un complexe multienzymatique, appelé  **$\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase**, contenant plusieurs enzymes avec des coenzymes attachées (**acide lipoïque, thiamine pyrophosphate, NAD<sup>+</sup>, FAD, CoA**) qui transfèrent successivement les équivalents réducteurs.
  - **Thiolyse du succinyl-CoA** - réaction couplée à la phosphorylation de GDP ; les produits de réaction sont : **l'acide succinique, CoA et GTP**. Sauf pour le foie, dans les tissus restants, GTP est remplacé par l'ATP. La réaction est catalysée par **succinyl-CoA synthétase** ou **thiokinase**, une enzyme **stimulée par l'AMP, l'ADP**.

## 5. L'oxydation de l'acide succinique à l'acide fumarique

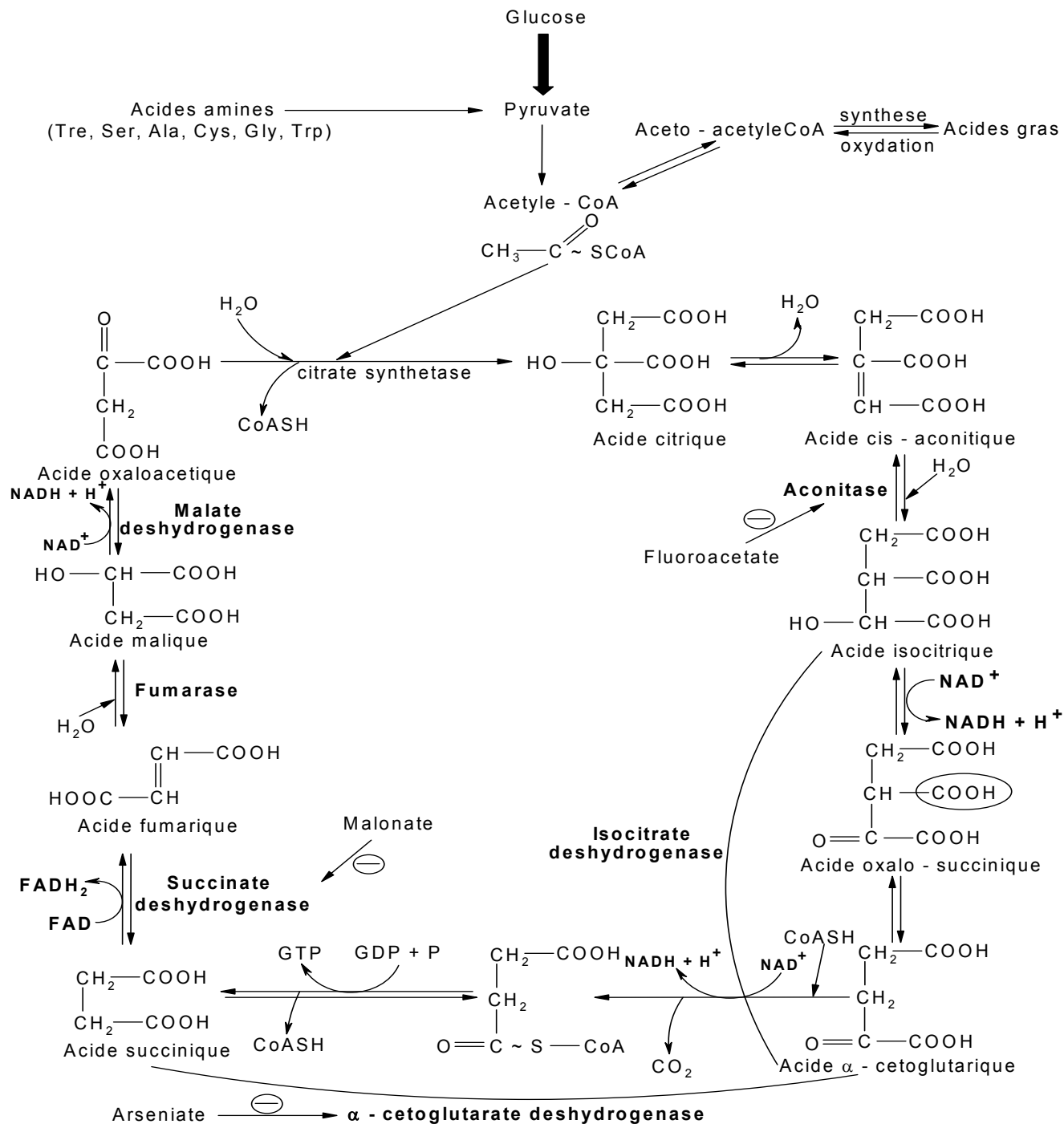
- Il s'agit d'une réaction de **déshydrogénation**, catalysée par la **succinate déshydrogénase**, enzyme **FAD-dépendante**. La formation d'acide fumarique et  $\text{FADH}_2$  se produit. L'enzyme peut être **inhibée compétitivement** par l'acide malonique.

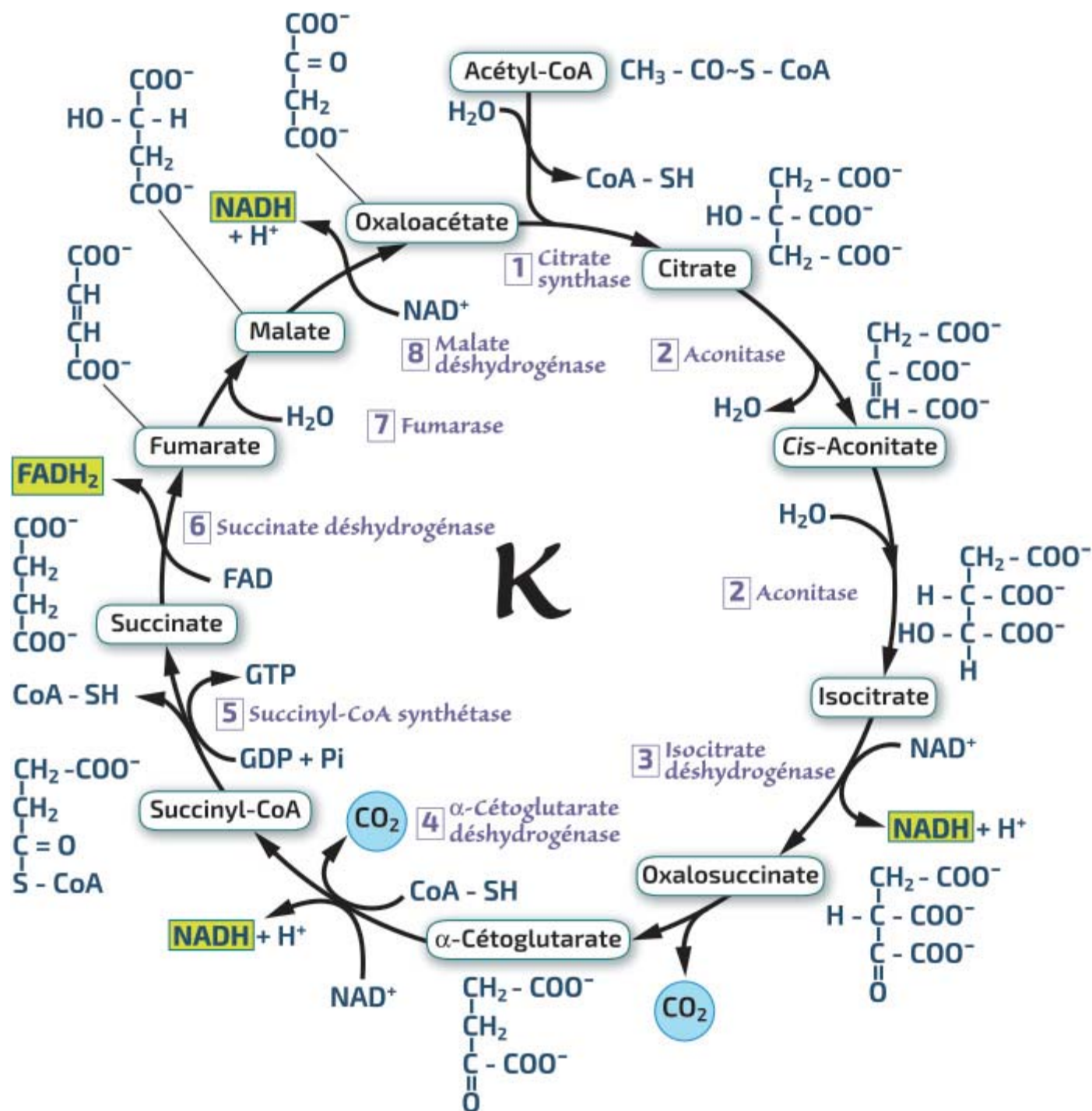
## 6. Hydratation de l'acide fumarique à l'acide malique

- La réaction se produit par **l'addition d'eau** pour former **l'acide fumarique**, réaction catalysée par l'enzyme **fumarase**.

## 7. L'oxydation de l'acide malique à l'acide oxaloacétique

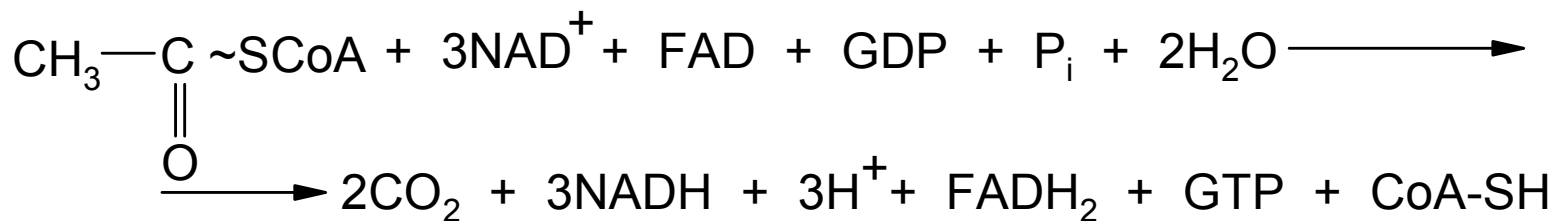
- Il s'agit d'une réaction de **déshydrogénation**, catalysée par la **malate déshydrogénase**  **$\text{NAD}^+$**  dépendante, dans laquelle **l'acide malique est transformé en oxaloacétate** avec la formation de  **$\text{NADH} + \text{H}^+$** . Cette réaction complète le cycle citrique, l'acide oxaloacétique étant disponibles pour la condensation avec une molécule nouvelle de l'acétyl-CoA, initiant ainsi un nouveau cycle de réactions.





# Le bilan du cycle

- Le bilan du cycle est donc **l'oxydation complète du radical acétyle**. Deux réactions de décarboxylation ont éliminé les carbones sous forme de  $\text{CO}_2$  et quatre réaction d'oxydation ont transformé 8 hydrogènes en eau.
- **Les hydrogènes sont transportés jusqu'à l'oxygène par les chaînes d'oxydation phosphorylantes situées tout près du cycle Krebs.**
- La réaction totale qui a lieu dans le cycle de Krebs est :



- Les coenzymes **NADH** et **FADH<sub>2</sub>** entrent dans la chaîne respiratoire où sont oxydées jusqu'à l'eau, le processus étant couplé à la phosphorylation de l'ADP.
- Le cycle de Krebs génère alors :

$$\text{TOTAL ATP} = 1\text{ATP} + 3 \times 2,5 \text{ ATP} + 1 \times 1,5 \text{ ATP} = 10 \text{ ATP}$$

- Les coenzymes oxydés **NAD<sup>+</sup>** et **FAD**, retournent au cycle **Krebs** et participent à l'oxydation d'une nouvelle molécule d'acétyl CoA.
- **La vitesse** avec laquelle les acétyles sont oxydés **dépend de la quantité d'oxygène** (qui régénère les coenzymes **NAD<sup>+</sup>** et **FAD**) et d'ADP.
- **C'est donc l'utilisation de l'ATP (génératrice d'ADP + P<sub>a</sub>) qui règle la respiration cellulaire et le développement du cycle de Krebs.**

# La régulation du cycle citrique

- Le cycle citrique peut être réglé par deux manières: la régulation de substrat et la régulation enzymatique.

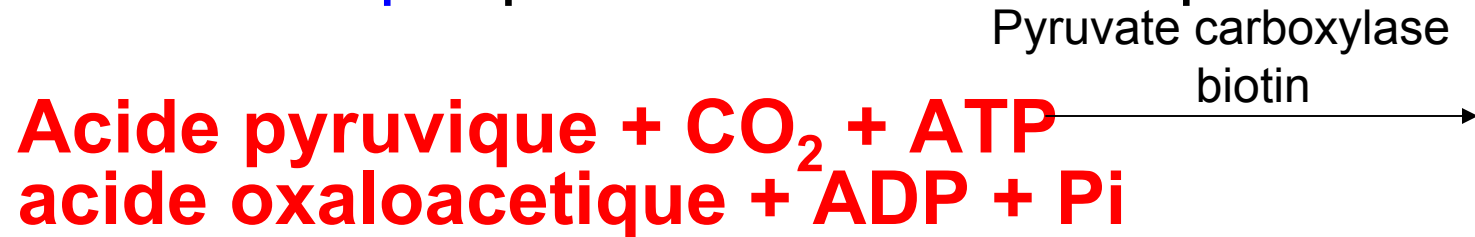
## 1. La régulation de substrat est constitué de:

- La disponibilité de **l'acétyl-CoA** ; dépendant à la contribution catabolique du glucose (acide pyruvique), des acides aminés ou des acides gras.
- La disponibilité des **vitamines B** qui fournissent la synthèse des coenzymes: TPP, l'acide lipoïque,  $\text{NAD}^+$ , FAD, CoA.
- La disponibilité des **coenzymes oxydés  $\text{NAD}^+$  et FAD**.

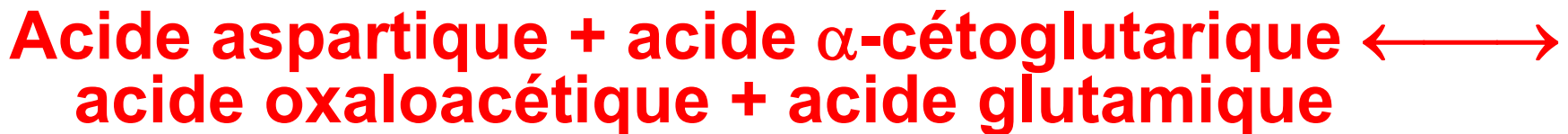
- La concentration et la durée de vie de tous les intermédiaires du cycle. Il a été constaté que, sauf l'acide oxalacétique, tous les intermédiaires ont une concentration relativement constante de  $10^{-4}$  mole/l et une durée de vie de quelques secondes.
- Cependant, **l'acide oxaloacétique** a une concentration et une durée de vie beaucoup plus petite, ce qui en fait de lui **le principal réactant à rôle régulateur**.
- Pour cette raison, les mécanismes qui régulent la concentration en acide oxaloacétique ajusteront automatiquement la vitesse du développement du cycle citrique.



- Ainsi, s'il y a un besoin élevé d'énergie, **une partie de l'acide pyruvique en excès sera transformée en acide oxaloacétique** par la réaction d'anaplerose :



- Du même, l'acide oxaloacétique peut être formé par une **réaction de transamination**:



- **L'excès** d'acide oxaloacétique peut être transformé en **acide pyruvique** par décarboxylation.

## 2. La régulation enzymatique

- Les enzymes à rôle régulateur sont
  - citrate synthase,
  - l'isocitrate déshydrogénase et
  - l' $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase.
- Ces enzymes **sont inhibées allostériquement par des concentrations élevées de ATP.**
- Puisque le rôle du cycle citrique est essentiellement énergogène, et **l'ATP est le produit final des voies métaboliques énergogènes**, la régulation par l'ATP est un processus de **régulation négatif (feedback)** des enzymes de rythme par le produit final.
- Cette façon de réaliser le contrôle de la vitesse du cycle est en corrélation avec la nécessité pour l'ATP de la cellule, et les besoins énergétiques de la cellule

- **citrate synthétase:**
  - Inhibée par ATP, succinyle-CoA, acyle-CoA
- **aconitase :**
  - Inhibée par fluoroacétate
- **izocitrate déshydrogénase**
  - Activée allostérique: AMP, ADP
  - Inhibée allostérique: ATP
- **thiokinase**
  - Activée par AMP, ADP
- **succinate déshydrogénase**
  - inhibée compétitivement par malonate

# Le rôle du cycle de Krebs

## Rôle energogène

- L'oxydation d'un acétyl dans le cycle, couplée avec l'oxydation des hydrogènes dans la chaîne respiratoire, **génère 10 ATP pour chaque molécule d'acétyl oxydée**.

## Rôle anabolique

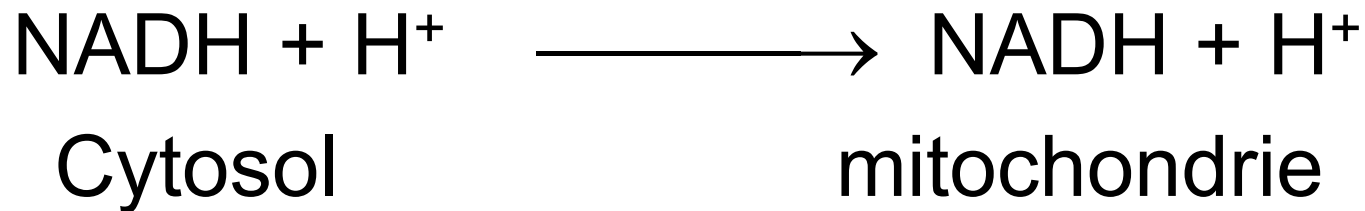
- La fonction anabolique du cycle de Krebs se manifeste soit par la production des substances utilisées en tant que **précurseurs dans les réactions biochimiques de synthèse**, soit par l'utilisation des réactions du cycle dans des processus de synthèse.
  - **succinyl~CoA** est un précurseur dans la synthèse des **porphyrines**
  - **l'acide  $\alpha$ -cétoglutarique** est le précurseur pour **l'acide glutamique et la glutamine**
  - **l'acide oxaloacétique** est le précurseur pour **l'acide aspartique et l'asparagine**. Ces acides aminés sont utilisés dans la synthèse des protéines, dans l'uréogénèse, la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.
  - Beaucoup de composants du cycle sont précurseurs pour **la synthèse de nouveau du glucose (gluconéogenèse) et pour la synthèse de plusieurs acides aminés**.
  - Réactions utilisées pour la **synthèse des acides gras**
  - Réactions utilisées pour la **synthèse de l'urée**

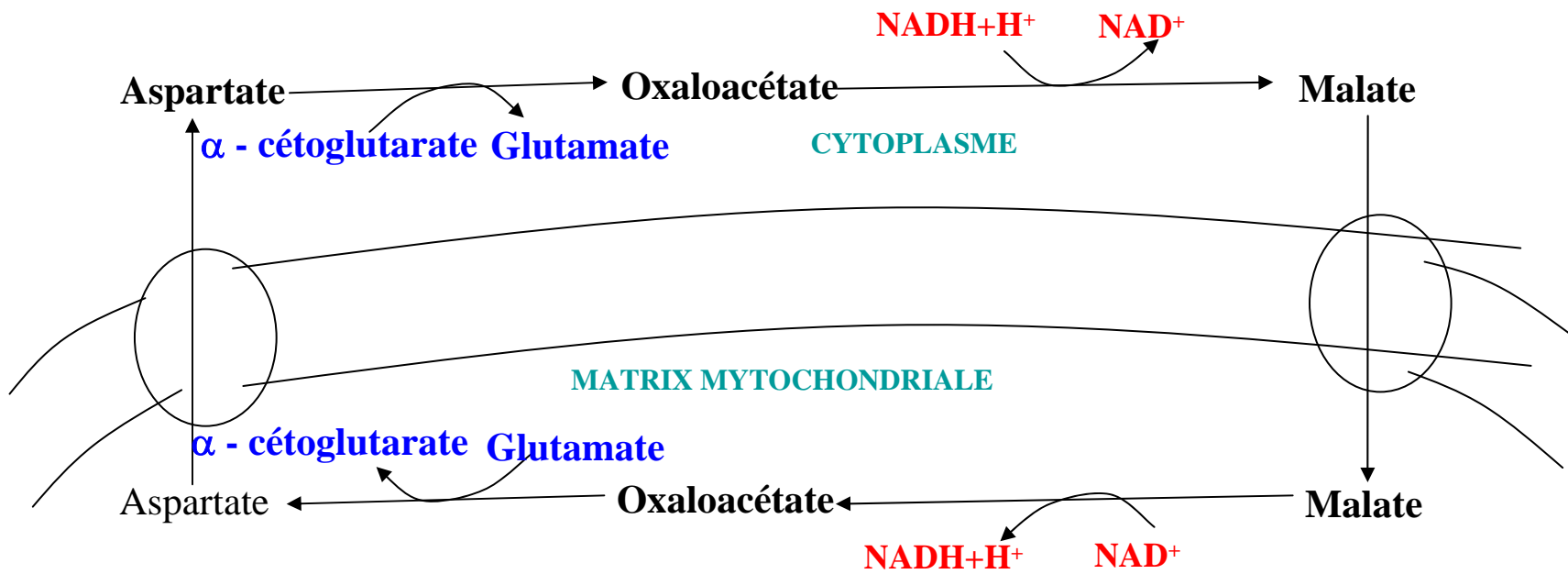
# Phosphorylation couplée avec la chaîne respiratoire

- la phosphorylation oxydative de la chaîne respiratoires est plus simple, universelle et plus efficace.
- Le processus comprend les étapes suivantes:
  - Dans le cytoplasme, sous l'action des déshydrogénases pyridiniques et flaviniques, a lieu la mobilisation de l'hydrogène des substrats ; H est transféré aux cofacteurs enzymatiques spécifiques  $\text{NAD}^+$  ou FAD.
  - Les protons mobilisés dans le cytoplasme sont transférés à des systèmes mitochondriaux de la matrice par le navettage de l'hydrogène : cytoplasme  $\rightarrow$  mitochondries.
  - Dans les mitochondries, la réaction d'oxydation de l'hydrogène  $2\text{H} + 1/2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$  se produit en plusieurs étapes (chaîne respiratoire), chaque étape étant représentée par un système redox.
  - Les composants de la chaîne respiratoire soutiennent du point de vue énergétique le transfert d' $\text{H}^+$  dans l'espace intermembranaire mitochondrial, transfert qui génère un potentiel électrochimique qui est la force motrice de la synthèse de l'ATP par la phosphorylation de l'ADP.

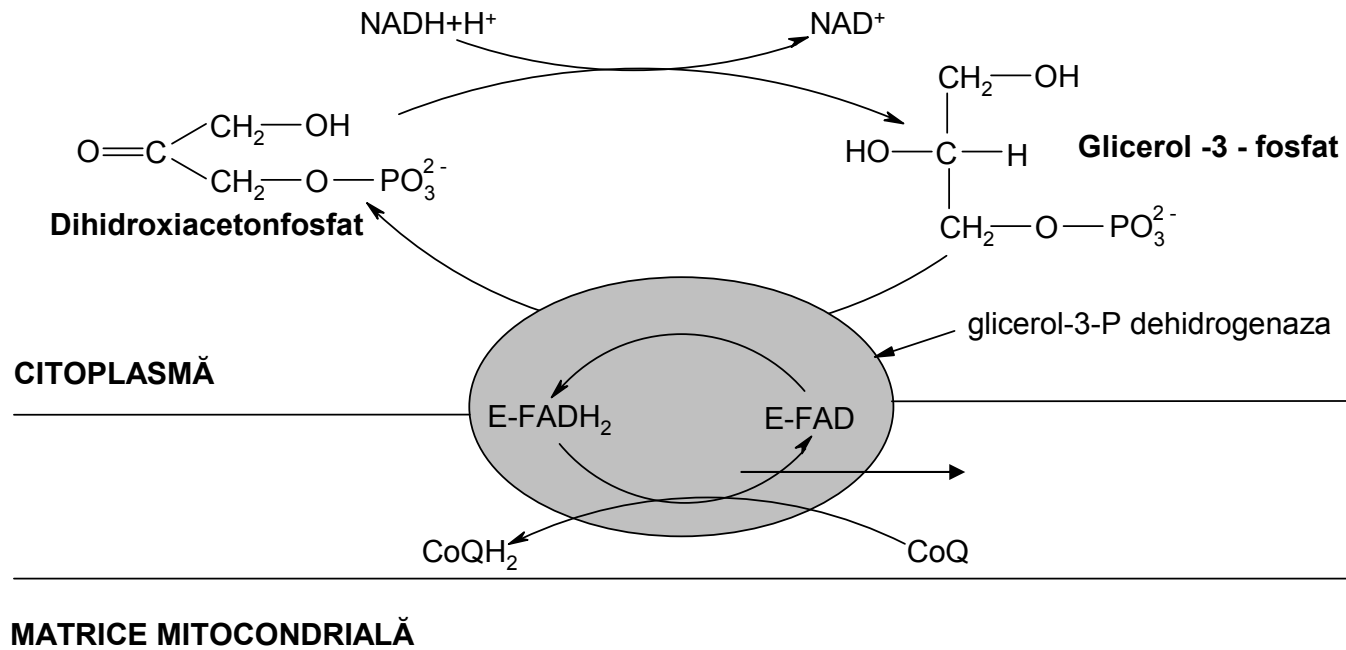
## La navette d'hydrogène

- **La membrane interne mitochondriale est imperméable au  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .** Pour la traverser,  $\text{NADH} + \text{H}^+$  nécessite un système de transfert,
- le plus répandu est le **"malate-aspartate"**, comprenant Grâce à ce système:

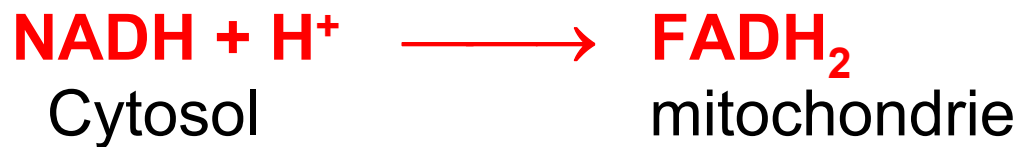




Dans les **muscles, le tissu adipeux brun et le cerveau** il y a un autre type navette qui utilise le couple **dihydroxyacétone phosphate - glycérol-3-phosphate**



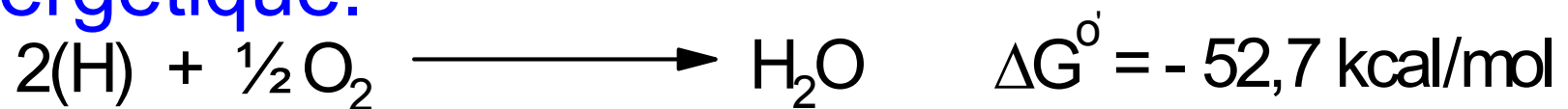
Grâce à ce système:





# La chaîne respiratoire

- la voie principale d'obtenir l'énergie est constituée par :
  - les réactions d'oxydation des substrats, réactions qui mobilisent l'hydrogène des substrats (NADH,  $\text{FADH}_2$ ) et par la suite,
  - l'hydrogène réagit avec l'oxygène et donne l'eau.
- L'eau est le produit final de la chaîne respiratoire.
- Le  $\text{CO}_2$  résulte au cours des réactions de décarboxylation qui n'ont pas une valeur énergétique.



- La libération de cette énergie dans l'organisme ne se réalise pas dans une seule étape (comme dans les systèmes inorganiques), parce que cette énergie libérée sous la forme de chaleur détruit la cellule. Pour les besoins de la cellule, cette **énergie doit être libérée graduellement**.
- La possibilité de segmentation de la réaction est fondée sur la loi:

$$\Delta G = - nF\Delta E$$

- $n$  = le nombre d'électrons transférés
- $F$  = l'équivalent calorique de Faraday,  $F = 23,062$
- $\Delta E$  = la différence entre les valeurs des potentiels redox de ces deux systèmes.

- Cette loi prévoit que le passage d'équivalents de réduction (électrons) à partir d'un donneur d'électrons (agent réducteur) à un accepteur d'électrons (agent oxydant) produit une énergie utile,  $\Delta G$ , qui est proportionnelle à la différence entre le potentiel du donneur et celle de l'accepteur.
- Les substances impliquées dans ce transfert d'électrons sont des **systèmes redox**.
- La disponibilité du système redox à donner et à recevoir des électrons est caractérisée par le **potentiel électronique** = potentiel redox du système.
- La comparaison des potentiels redox de différents systèmes d'oxydo-réduction se fait par rapport à un système redox de référence, qui est l'électrode normale d'hydrogène.
- Dans le système biologique le  $\text{pH} = 7$ , donc l'électrode de référence doit avoir  $[\text{H}^+] = 10^{-7} \text{ M}$  et dans ce cas-là le potentiel redox physiologique normal mesuré est  $E^0$ .

# Les potentiels redox des systèmes redox de la chaîne respiratoire

SYSTÈME REDOX		E' <sup>0</sup> ( volts )
NAD(P) <sup>+</sup> + 2H + 2e <sup>-</sup>	NAD(P)H + H <sup>+</sup>	- 0.32
Acide lipoïque oxydé 2H + 2e <sup>-</sup>	Acide lipoïque réduit	- 0.29
FMN + 2H + 2e <sup>-</sup>	FMNH <sub>2</sub>	- 0.12
FAD + 2H + 2e <sup>-</sup>	FADH <sub>2</sub>	0
Coenzyme Q + 2H + 2e <sup>-</sup>	CoQH <sub>2</sub>	+ 0.10
Cyt.b (Fe <sup>3+</sup> ) + e <sup>-</sup>	Cyt. b (Fe <sup>2+</sup> )	+ 0.12
Cyt. c (Fe <sup>3+</sup> ) + e <sup>-</sup>	Cyt. c (Fe <sup>2+</sup> )	+ 0.22
Cyt.a (Fe <sup>3+</sup> ) + e <sup>-</sup>	Cyt. a (Fe <sup>2+</sup> )	+ 0.29
½ O <sub>2</sub> + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> O	+ 0.82

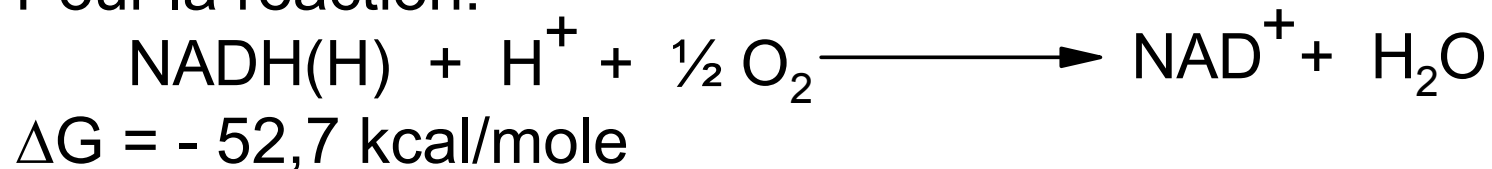
- Dans les mitochondries le potentiel de ces couples dépend de la protéine à laquelle ils se lient et aux différentes concentrations [ox]  $\neq$  [red] ; En cas ces-la, le ci/dessous relation du potentiel réel intracellulaire est juste:

- Potentiel réel intracellulaire  $E' = E'^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[A_{ox}]}{[A_{red}]}$

- Le passage d'un système à un autre est accompagné par la libération d'énergie redox, qui est calculée par l'équation:

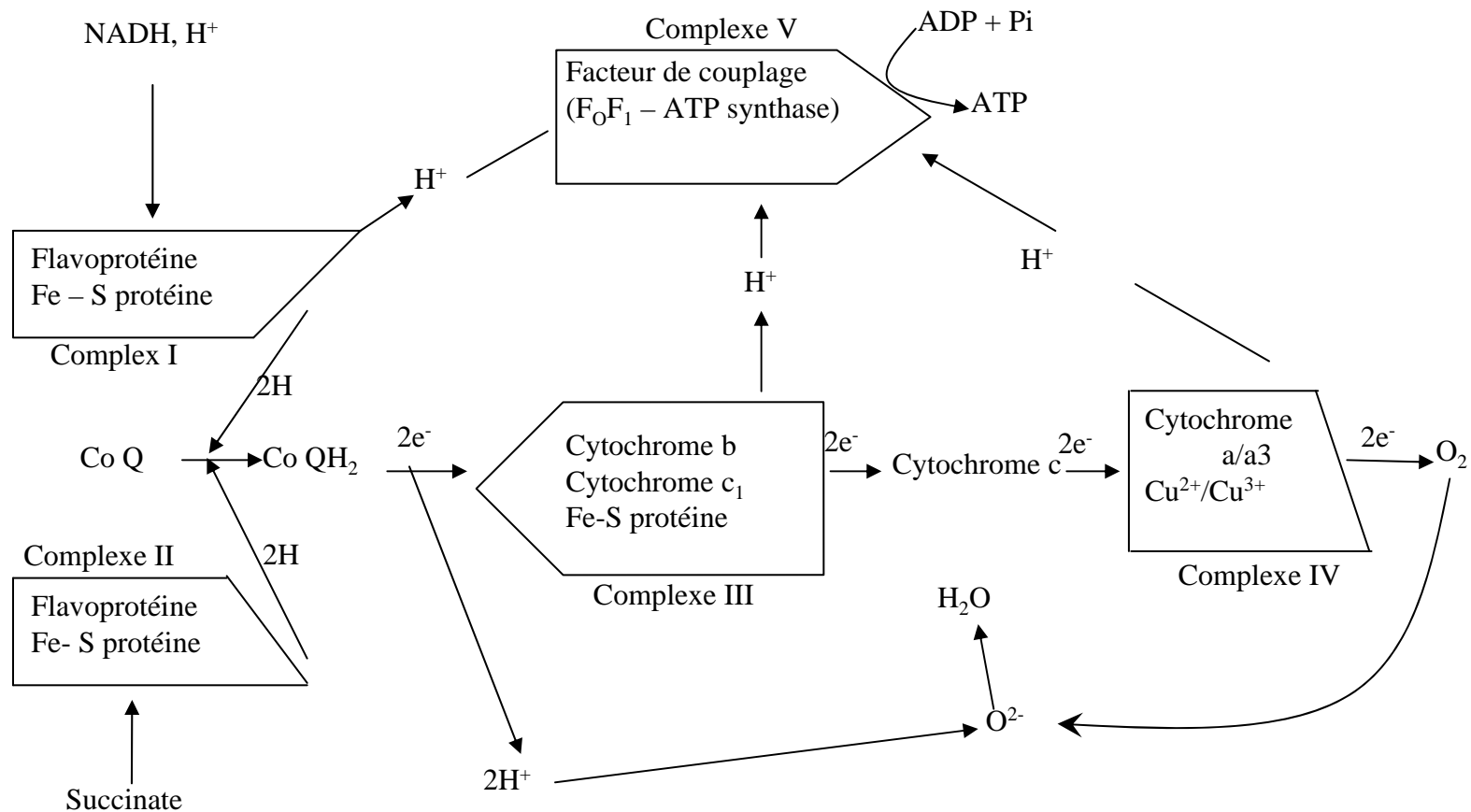
$$\Delta G^{0'} = -nF\Delta E^{0'}$$

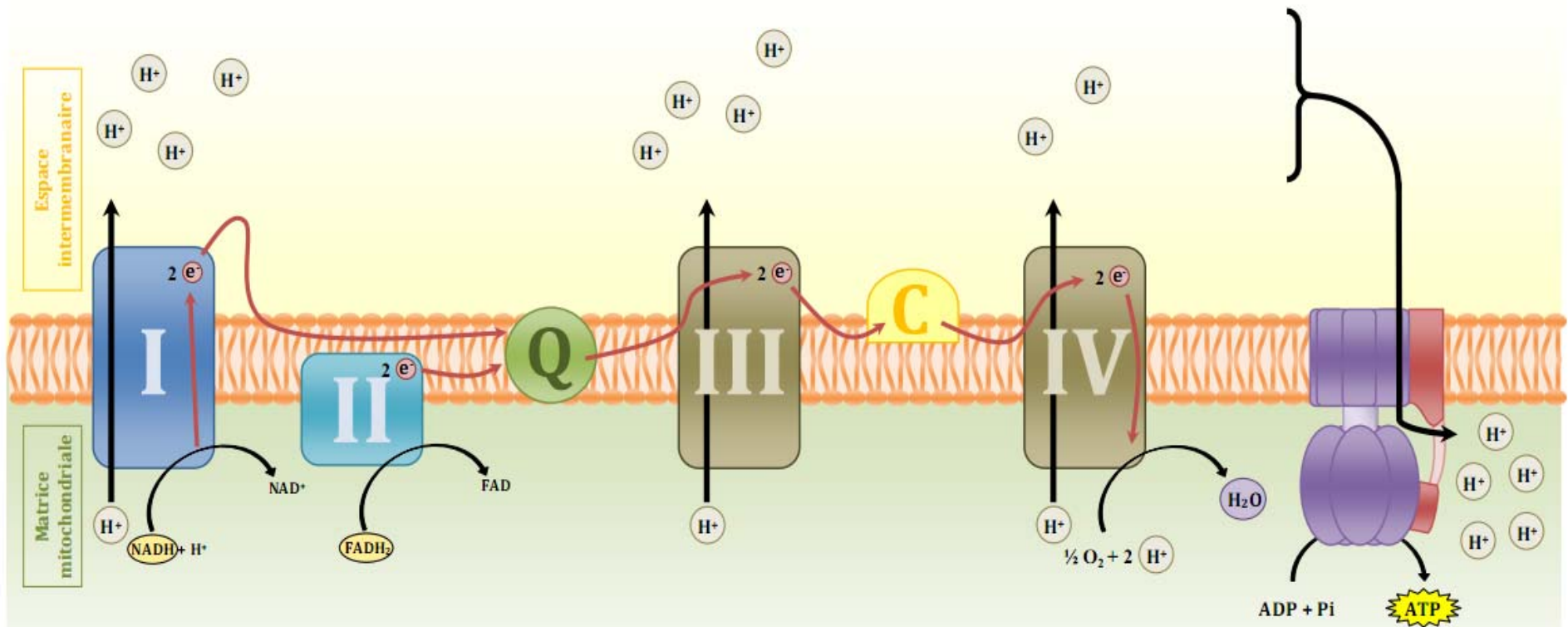
- Pour la réaction:



$$\Delta G^{0'} = - 2 \times 23,062 \times [0,82 - (-0,32)] = - 2 \times 23,062 \times 1,14 = - 52,7 \text{ kcal/mole}$$

- **La chaîne respiratoire est située dans la mitochondrie, au niveau de la membrane interne.**
- Elle contient: **deux composants solubles : cytochrome c et CoQ** (ubiquinone) et **5 composants insolubles**, nommés **complexes I – V**.





### Schéma simplifié représentant les mécanismes de la chaîne respiratoire et de la synthèse d'ATP par phosphorylation oxydative.

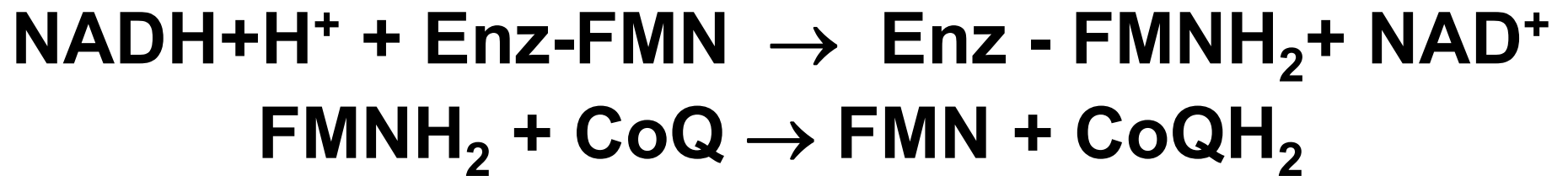
La chaîne respiratoire correspond à une chaîne de complexes protéiques présents au sein de la membrane interne de la mitochondrie et responsables de la production d'ATP à partir du NADH et du FADH<sub>2</sub> produits lors des différentes voies cataboliques de l'organisme.

Cette production d'énergie est permise grâce à la formation d'un gradient électrochimique de proton dans l'espace inter-membranaire de la mitochondrie, lui-même formé par l'énergie des électrons provenant du NADH et du FADH<sub>2</sub>. Les électrons riches en énergie récupérés seront transportés successivement via les différents complexes :

- Le **complexe I** a une action **NADH coenzyme Q réductase**, récupérant les électrons du NADH et permet le transport de 4 protons de la matrice mitochondriale à l'espace inter-membranaire.
- Le **complexe II** a une action **Succinate coenzyme Q réductase**, récupérant les électrons du FADH<sub>2</sub> et permet le transport d'aucun proton.
- Le **complexe III** a une action **Coenzyme Q cytochrome C réductase**, et permet le transport de 4 protons de la matrice mitochondriale à l'espace inter-membranaire.
- Le **complexe IV** a une action **Cytochrome C oxydase**, et permet le transport de 2 protons de la matrice mitochondriale à l'espace inter-membranaire.
- Le **coenzyme Q** (ou **ubiquinone**) permet la transition entre le complexe I ou II et le complexe III.
- Le **cytochrome C** permet la transition entre le complexe III et le complexe IV.

Suite à la chaîne de complexe protéique, le dernier accepteur d'électrons est l'oxygène qui sera ainsi à l'origine de la formation de molécule d'eau. Le **NADH** permettra donc le transport de **10 protons** de la matrice mitochondriale à l'espace inter-membranaire, tandis que le **FADH<sub>2</sub>** de seulement **6**. Ceux-ci repasseront vers la matrice mitochondriale via une pompe à proton que l'on appelle également l'**ATP-synthétase**, et qui sera à l'origine de la formation d'ATP.

- **Le complexe I (NADH déshydrogénase)** - transfère les électrons (e-) de NADH, H<sup>+</sup> à CoQ. Il contient comme coenzyme le FMN aussi que quatre protéines à FeS.

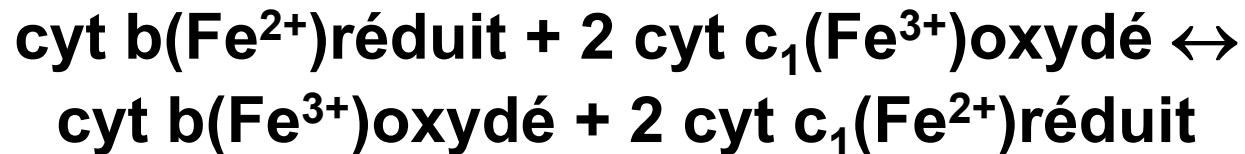


- **Le complexe II** transfère l'e- de FADH<sub>2</sub> à CoQ. La coenzyme FAD est associée aux enzymes FAD dépendantes :
  - succinate déshydrogénase
  - glycérol-3-phosphate déshydrogénase
  - acyle-CoA déshydrogénase.

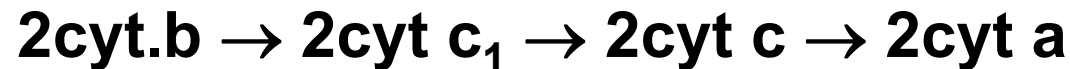


- **La coenzyme Q** est un dérivé de 1,4 bensoquinone, contenant une chaîne composée de poly-isoprène (10 molécules d'isoprène).
- La CoQ est située dans la membrane lipoprotéique interne des mitochondries
- Elle est conçu pour transporter les équivalents réducteurs du  $\text{NADH, H}^+$  (complexe I) et  $\text{FADH}_2$  (complexe II), passant sous la forme réduite  $\text{CoQH}_2$ .
- Les électrons d'hydrogène sont transférés par la suite au système mitochondrial des cytochromes et le  $\text{H}^+$  passe dans la matrice.
- $\text{CoQH}_2 + 2\text{cyt b(Fe}^{3+}\text{)ox} \rightarrow \text{CoQ} + 2\text{cyt b(Fe}^{2+}\text{)red} + 2\text{H}^+$

- Le passage des électrons d'un système redox (cytochrome) à l'autre est basé sur la **croissance de l'électropositivité du potentiel redox**. Ainsi, le système des cytochromes est une séquence de réactions dans lesquelles les électrons passent d'un système ayant le potentiel redox plus négatif à un système ayant le potentiel redox plus positif.

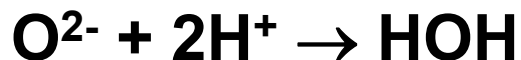
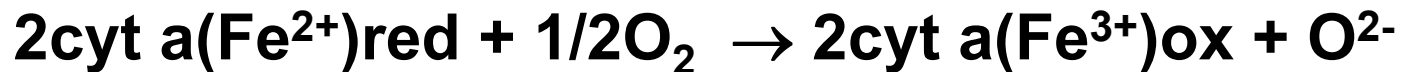
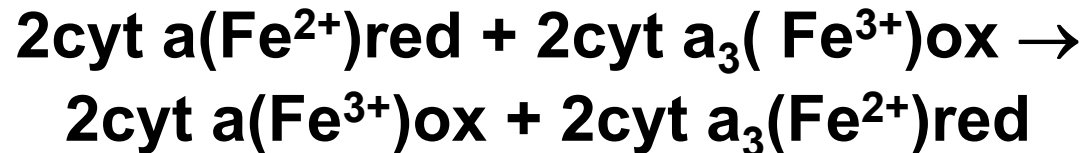


- L'ordre de succession des cytochromes est la suivante:

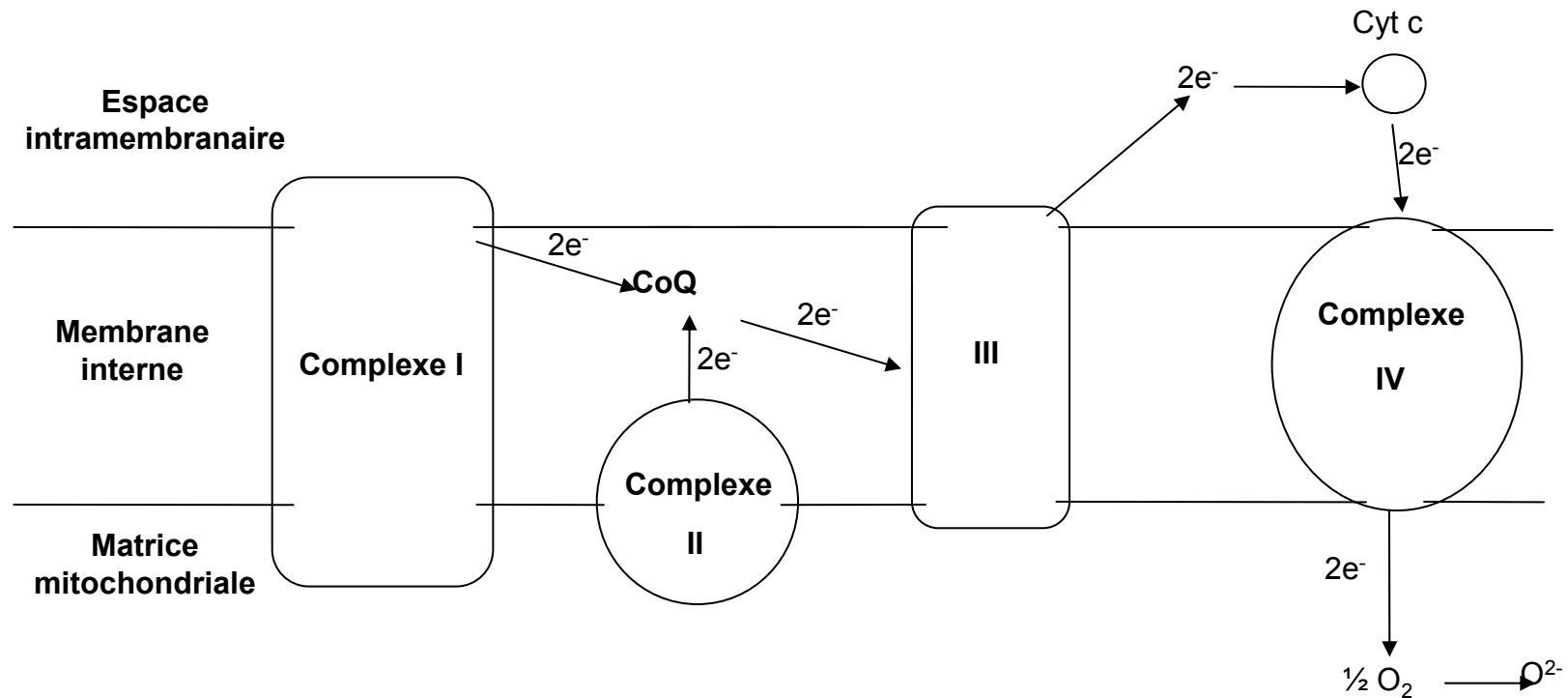


- Le seul cytochrome qui a pu être séparé et purifié est le cytochrome c, le reste des cytochromes étant fortement intégrés dans les complexes III et IV.

- **La cytochrome oxydase (cytochrome a / cytochrome a<sub>3</sub>)** est le cytochrome avec la plus grande ressemblance à la structure de l'hémoglobine, et donc elle est sensible à l'action **inhibitrice de CO, HCN, de l'azide**.
- Il est également le complexe du cytochrome qui **transfère des électrons directement à l'atome d'oxygène**.
- Il contient deux éléments étroitement liés, le cytochrome a et le cytochrome a<sub>3</sub>.

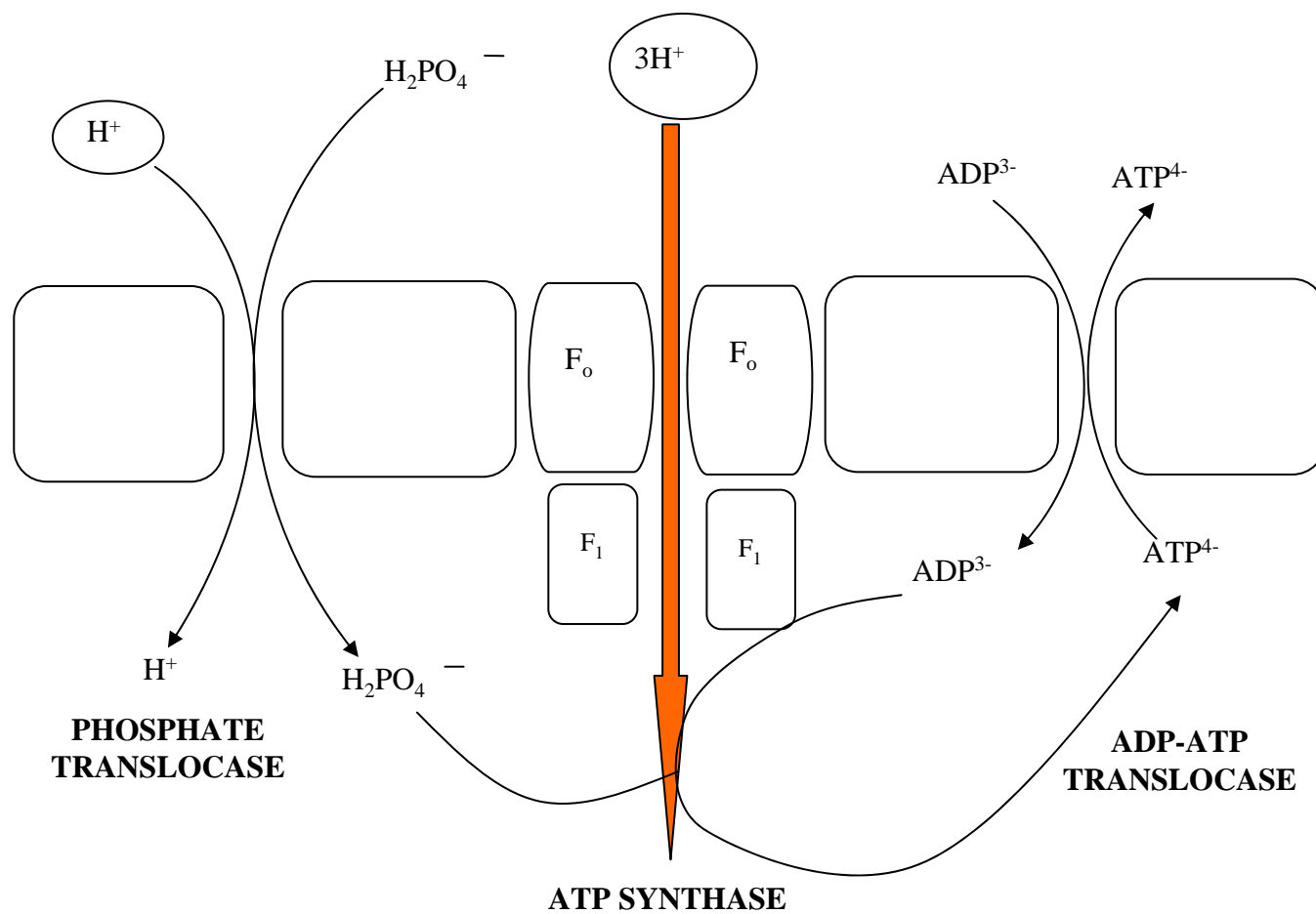


# Schéma général de la chaîne respiratoire



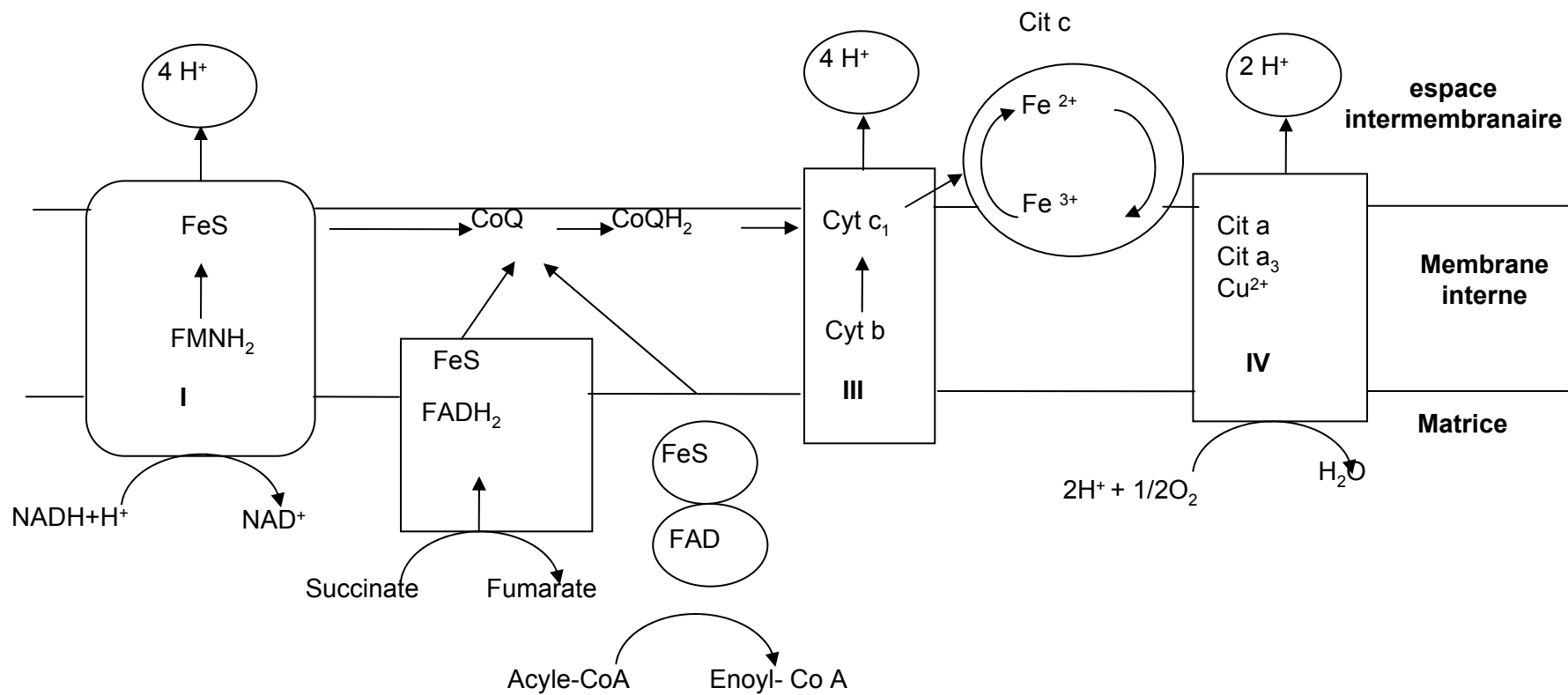
- **Le couplage de la chaîne respiratoire avec la phosphorylation de l'ADP**
- C'est le processus par lequel **l'énergie résultant de l'oxydation de l'hydrogène dans la chaîne respiratoire est utilisée pour soutenir l'énergie nécessaire à la réaction de phosphorylation de l'ADP et la formation de l'ATP.**
- L'énergie libérée lors des réactions d'oxydo-réduction de la chaîne respiratoire est utilisée pour **le transport actif des ions  $H^+$  de la matrice mitochondriale dans l'espace intermembranaire** (la membrane interne des mitochondries est imperméable à  $H^+$ ).
- Cela produit un **gradient de pH générant un potentiel électrochimique** entre la matrice et l'espace intermembranaire des mitochondries, dont la force du potentiel électromoteur se **décharge à travers le complexe V, l'ATP synthase** (Paul Boyer, lauréat du prix Nobel).
- L'ATP synthase est une ATPase mitochondriale et est composée par **deux protéines complexes distinctives**,
  - $F_0$  qui est intégré dans la membrane interne mitochondriale, constituant **le canal ionique** par lequel **les protons entrent dans la matrice**
  - $F_1$ , la partie située immédiatement au-dessous de la membrane interne des mitochondries, dans la matrice mitochondriale, **qui catalyse effectivement la réaction de synthèse de l'ATP à partir de l'ADP.**

- L'ATP et l'ADP ne peuvent pas traverser librement la membrane mitochondriale, étant transloqués par une protéine spéciale, l'ATP-ADP translocase.
- Les deux molécules sont transportées de manière couplée, de telle sorte que l'ADP puisse entrer dans la matrice mitochondriale seulement si l'ATP sort et vice versa.
- Par ce mode, on ajuste automatiquement les besoins énergétiques de la cellule avec la production d'énergie.
- Le nombre des molécules d'ATP qui seront formées sera égal au nombre de molécules d'ADP qui entrèrent dans la mitochondrie.



- L'oxydation d'une molécule de  $\text{NADH}, \text{H}^+$  produit le passage de  $10\text{H}^+$  de la matrice dans l'espace intermembranaire,
- L'oxydation d'une molécule de  $\text{FADH}_2$  produit le passage de seulement  $6\text{H}^+$ .
- L'excédent de  $\text{H}^+$  dans l'espace intermembranaire, obtenu à partir du transport actif, génère un potentiel similaire à celui qui existe dans une batterie.
- La télécharge de ce potentiel est réalisée au niveau de l'ATP synthase, qui est un canal ionique dans la membrane interne des mitochondries, qui s'ouvre à un certain potentiel d'ions  $\text{H}^+$ , une valeur qui contient suffisamment d'énergie pour soutenir énergétiquement la réaction de la phosphorylation de l'ADP avec la formation de l'ATP.





- $$\begin{array}{l} \text{NADH, H}^+ + \frac{1}{2} \text{O}_2 + 2,5 \text{ ADP} + 2,5 \text{ Pi} \rightarrow \text{NAD}^+ + 2,5 \text{ ATP} + \text{H}_2\text{O} \\ \downarrow \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \uparrow \\ \text{transfert } 10\text{H}^+ \qquad \qquad \qquad 2,5 \times 4\text{H}^+ \end{array}$$
- 
- $$\begin{array}{l} \text{FADH}_2 + \frac{1}{2} \text{O}_2 + 1,5 \text{ ADP} + 1,5 \text{ Pi} \rightarrow \text{FAD} + 1,5 \text{ ATP} + \text{H}_2\text{O} \\ \downarrow \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \uparrow \\ \text{transfert } 6 \text{ H}^+ \qquad \qquad \qquad 1,5 \times 4\text{H}^+ \end{array}$$



- En conclusion:
  - le flux dans la chaîne respiratoire génère de l'énergie,
  - qui produit un flux de protons à travers la membrane interne des mitochondries
  - qui génère un potentiel électrochimique
  - qui est finalisé en énergie pour la réaction de phosphorylation de l'ADP et la production d'ATP.
- **La consommation d'O<sub>2</sub> dans les mitochondries, dans le processus de l'oxydation d'hydrogène avec la formation d'énergie, est appelée la respiration cellulaire.**

# Régulation de la phosphorylation de la chaîne respiratoire

- La régulation de l'intensité de la respiration cellulaire (couplée avec la formation d'ATP), est en **fonction des besoins énergétiques cellulaires**, et est appelée "**contrôle de la respiration**" de la libération d'énergie.
- Les faits expérimentaux montrent que, en conditions qui assurent le nécessaire d'O<sub>2</sub>, l'intensité de la respiration cellulaire (mesurée par la consommation d'O<sub>2</sub>) varie en fonction de l'état fonctionnel, étant corrélée au besoin d'énergie de la cellule.



- $\text{SH}_2$  - substrat organique normalement prévu
- $\text{O}_2$  - limité seulement dans des cas pathologiques (hypoxie, anoxie)
- $\text{Pi}$  – assez
- $\text{ADP}$  - est directement proportionnel à la consommation d'énergie et donc inversement proportionnel à la concentration de l'ATP.
- Dans les cas où les besoins énergétiques sont bas, la concentration d'ATP est élevée et celle d'ADP est faible. En cas de besoins élevés de l'énergie, le rapport est inverse.
- Parce que l'ADP est le substrat pour la formation de l'ATP, et cette transformation est couplée avec la chaîne respiratoire, l'ADP régule l'intensité de fonctionnement de la respiration cellulaire.

- **Signification de l'ADP en tant que régulateur de la respiration cellulaire :**
  - **Les besoins en énergie ne sont pas réalisés par stockage de l'énergie chimique de l'ATP, mais par la mobilisation des substrats (glucides, lipides, protéines).**
  - La quantité totale de l'ATP, ADP, AMP est d'environ 50 grammes (1-10 mM / litre), constituant la modalité de transmettre l'énergie à partir de réactions cataboliques, productrices d'énergie ( $\text{H}_2 + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ , par exemple) aux réactions anaboliques synthétiques. Ainsi, au repos, elle synthétise / hydrolyse 40 kg d'ATP / 24 heures, alors que dans l'effort on peut atteindre 0.5 kg ATP / minute.

- La différence d'énergie résultant de l'oxydation de la chaîne respiratoire et stockée dans les liaisons macroergiques de l'ATP (l'efficacité de récupération est d'environ 40%) est libérée sous forme de chaleur, permettant à la chaîne respiratoire d'être suffisamment exergonique afin que les processus deviennent irréversibles. En outre, la chaleur permet de maintenir la température du corps.
- **L'ATP n'est pas un dépôt ou une source d'énergie**, mais seulement un **élément de transfert d'énergie** des processus produisant de l'énergie (réactions d'oxydation des différents substrats) aux processus consommateurs d'énergie (circulation, transport, synthèse, etc.).
- Pour cette raison, **la quantité courante d'ATP est très basse, pouvant soutenir le besoin d'énergie du corps pour quelques secondes.**

# Les inhibiteurs de la phosphorylation oxydative de la chaîne respiratoire

**A. Agents qui provoquent le découplage de la réaction d'oxydation de la chaîne respiratoire de la réaction de phosphorylation de l'ADP.**

- Sous leur action, la chaîne respiratoire transporte les équivalents réducteurs, mais ne génère pas de l'ATP.
- La libération d'énergie est associée à des effets secondaires de lyse, devenant indépendante au contrôle de l'ADP.
- Par conséquent, les substrats sont rapidement oxydés et l'énergie est libérée sous forme de chaleur.



- Le découplage peut être produit in vitro par des **dommages des mitochondries** en suspension par **l'agitation mécanique**, par la **diminution de la température**  $t = 20-30^{\circ}\text{C}$ , par l'environnement **hypoosmotique**, des **agents chimiques comme le dinitrocrésol, le DNF, la valinomycine** ou des hormones comme la **thyroxine en excès**.
- Le découplage de la phosphorylation oxydative peut être une **adaptation physiologique**, comme par exemple celle caractéristique du **tissu adipeux brun** des animaux nouveaux nés, ou de ceux qui sont en hibernation ; dans tous les cas **ce découplage assure la thermogenèse**.
- Le découplage est dû à une **protéine de la membrane interne mitochondriale**, la **thermogenine** qui **réalise la perméabilité de la membrane aux protons**, court-circuitant ainsi l'ATP synthase.
- Dans ces conditions, l'énergie résultant dans les réactions d'oxydation est libérée sous forme de chaleur pour maintenir la température du corps, assurant les animaux nouveau-nés (sans poils ou à plumes) ou ceux qui hibernent.

**B. Inhibiteurs de la chaîne respiratoire qui bloquent le transport d'électrons, en bloquant la consommation d'oxygène.** Ces composés ont les sites suivants d'action:

- les bloquants de l'étape de  $\text{NADH} \rightarrow \text{NADH déshydrogénase} \rightarrow \text{CoQ}$  (complexe I), tels que **l'amobarbital, la chlorpromazine, la piericidine A, la roténone.**
- les bloquants du transfert électronique entre le  $\text{cyt.b} \rightarrow \text{c}$ , tels que: **l'antimicine A, le dimercaprol.**
- les bloquants de l'étape  $\text{FADH}_2 \rightarrow \text{CoQ}$  (complexe II), tels que la **carboxine, le TTFA (chélateur  $\text{Fe}^{2+}$ )**
- les inhibiteurs du **cytochrome oxydase** tels que  **$\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{CN}^-$ , azide**
- **Les inhibiteurs compétitifs de la succinate déshydrogénase**, comme **l'acide malonique**

**C. Les inhibiteurs de la phosphorylation et de l'oxydation** (bloquant le **transport des ions  $\text{H}^+$  dans l'unité  $\text{F}_0$  de l'ATP synthase**). Ils ne changent pas le rapport P / O. Par exemple **l'oligomicine.**

**D. Les inhibiteurs du transport de l'ADP dans la matrice et de l'ATP dans le cytosol:** par exemple **l'atractiloside.**

