

CHAPITRE 7

Capture d'énergie par les cellules

Aperçu du chapitre

- 7.1 Aperçu de la respiration
- 7.2 Glycolyse : la scission du glucose
- 7.3 Oxydation du pyruvate : la production d'acétyl-CoA
- 7.4 Le cycle de Krebs
- 7.5 La chaîne de transport d'électron et la chimiosmose
- 7.6 Rendement énergétique de la respiration aérobie
- 7.7 Régulation de la respiration aérobie
- 7.8 Oxydation sans dioxygène
- 7.9 Catabolisme des protéines et des lipides
- 7.10 Évolution du métabolisme



Introduction

La vie est actionnée par l'énergie. Toutes les activités des organismes utilisent de l'énergie, qu'il s'agisse de la nage d'une bactérie, du ronronnement d'un chat ou de votre propre réflexion à propos de cette phrase. Dans le présent chapitre, on décrira le processus que toutes les cellules développent pour puiser l'énergie chimique de molécules organiques et la convertir en ATP. Le chapitre 8 sera consacré à la photosynthèse, qui utilise l'énergie lumineuse pour fabriquer son énergie chimique. La raison de la priorité donnée à la description du mode d'utilisation de l'énergie chimique pour produire de l'ATP est que ce processus d'acquisition d'énergie à partir de liaisons chimiques est mis en œuvre par tous les organismes. Aussi bien les plantes, qui réalisent la photosynthèse, que les chenilles, qui se nourrissent des plantes (voir la photo ci-dessus), sont capables de collecter l'énergie des liaisons chimiques. La récupération d'énergie chimique est universelle.

7.1 Aperçu général de la respiration

Objectifs

1. Caractériser les réactions d'oxydation-déshydrogénation des systèmes biologiques
2. Expliquer le rôle des transporteurs d'électrons dans le métabolisme énergétique
3. Décrire le rôle de l'ATP dans les systèmes biologiques

Certains organismes sont capables de synthétiser toutes leurs molécules organiques à partir de molécules inorganiques, du CO_2 et de l' H_2O principalement ; on les appelle **autotrophes**. Les plantes, les algues et certaines bactéries utilisent pour ce faire l'énergie solaire qu'elles captent par photosynthèse, tandis que quelques bactéries font appel à l'énergie chimique de certains composés inorganiques. Tous les autres organismes dépendent des composés organiques produits par les autotrophes, dont ils s'alimentent ; on les appelle **hétérotrophes**. Au moins 95 % des espèces vivantes de notre planète (tous les animaux, tous les champignons et la majorité des protistes et des procaryotes) sont hétérotrophes. Les autotrophes eux aussi extraient de l'énergie des composés organiques, mais ils disposent en outre de la capacité d'utiliser l'énergie solaire pour synthétiser leurs composés. Le processus de récupération d'énergie, par oxydation de composés organiques pour en extraire l'énergie des liaisons, est appelé **respiration cellulaire**.

Les oxydations cellulaires sont généralement aussi des déshydrogénations

La plupart des aliments contiennent divers glucides, protéines et triglycérides, toutes molécules riches en liaisons chimiques détentrices d'énergie. Les glucides et les triglycérides par exemple (voir chapitre 3) possèdent de nombreuses liaisons carbone-hydrogène (C—H) et carbone-oxygène (C—O).

L'extraction d'énergie de ce mélange complexe de molécules organiques s'effectue par étapes. Dans un premier temps, des enzymes transforment de grosses molécules en molécules plus petites, un processus appelé digestion (voir chapitre 47). D'autres enzymes décomposent ensuite ces petites molécules petit à petit, récupérant l'énergie des liaisons C—H et d'autres liaisons à plusieurs des étapes de décomposition.

Les réactions de dégradation de ces molécules partagent une caractéristique commune : ce sont des oxydations. Le métabolisme énergétique comporte donc des réactions rédox et, pour en comprendre le mécanisme, il faut suivre le parcours des électrons perdus par les molécules alimentaires.

Ces réactions ne sont pas de simples transferts d'électrons, elles sont aussi des **déshydrogénations** ; en d'autres mots, les électrons perdus sont accompagnés de protons, et ce qui est donc effectivement perdu, c'est un atome d'hydrogène et pas seulement un électron.

La respiration cellulaire est l'oxydation complète du glucose

On a vu au chapitre 6 que l'atome perdant un électron est dit *oxydé* et qu'un atome qui en gagne un est dit *réduit*. Dans les systèmes vivants, les réactions d'oxydation sont souvent couplées avec des réactions de réduction, dans ce qu'on appelle des *réactions rédox*. Les cellules utilisent des réactions rédox facilitées par des enzymes pour extraire l'énergie de leurs aliments et produire de l'ATP.

Les réactions rédox

Les réactions d'oxydo-réduction jouent un rôle-clé dans le flux d'énergie traversant les systèmes vivants, car les électrons qui passent d'un atome à un autre sont porteurs d'énergie. La quantité d'énergie d'un électron dépend de sa position orbitale (ou niveau énergétique) autour du noyau de l'atome. Lors du transfert d'un électron d'un atome à un autre atome au cours d'une réaction rédox, l'énergie de l'électron l'accompagne.

La figure 7.1 montre comment une enzyme catalyse une réaction rédox impliquant un substrat riche en énergie, avec l'aide d'une coenzyme, la **nicotinamide adénosine dinucléotide (NAD⁺)**. Dans cette réaction, NAD⁺ accepte une paire d'électrons du substrat, accompagnée d'un proton, pour former NADH (ce processus est décrit plus en détail

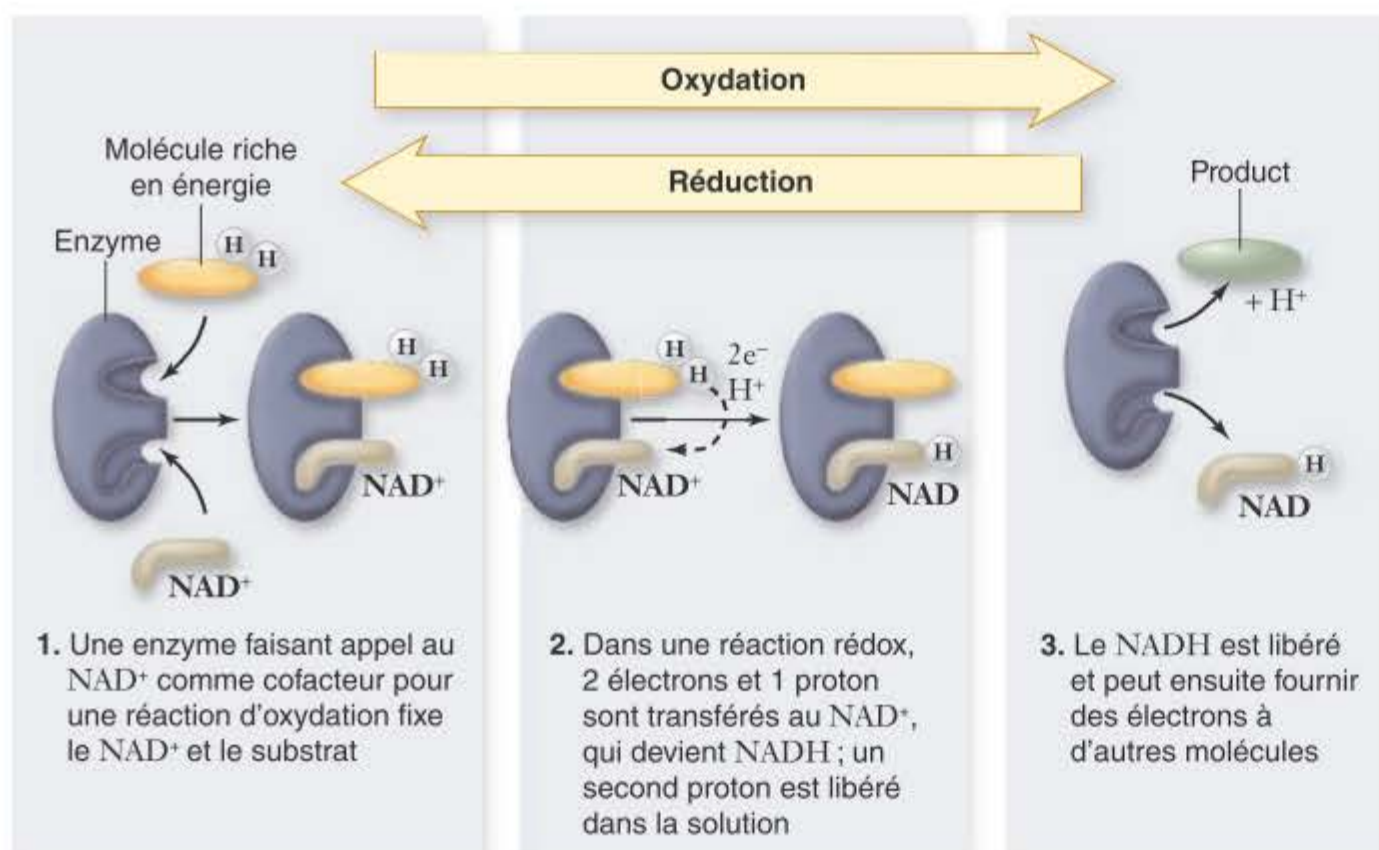


Figure 7.1 Les réactions d'oxydo-réduction emploient souvent des co-facteurs. Les cellules utilisent un co-facteur appelé nicotinamide adénosine dinucléotide (NAD⁺) pour mener des réactions d'oxydo-réduction. Deux électrons et un proton sont transférés au NAD⁺ tandis qu'un second proton est libéré dans la solution. Des molécules qui gagnent des électrons sont dites réduites, celles qui en perdent sont dites oxydées. Le NAD⁺ oxyde des molécules riches en énergie en acquérant certains de leurs électrons (dans la figure, suivre les étapes de 1 à 3) ; le NADH peut ensuite réduire d'autres molécules en leur cédant des électrons (dans la figure, suivre les étapes de 3 à 1). Le NADH est la forme réduite du NAD⁺.

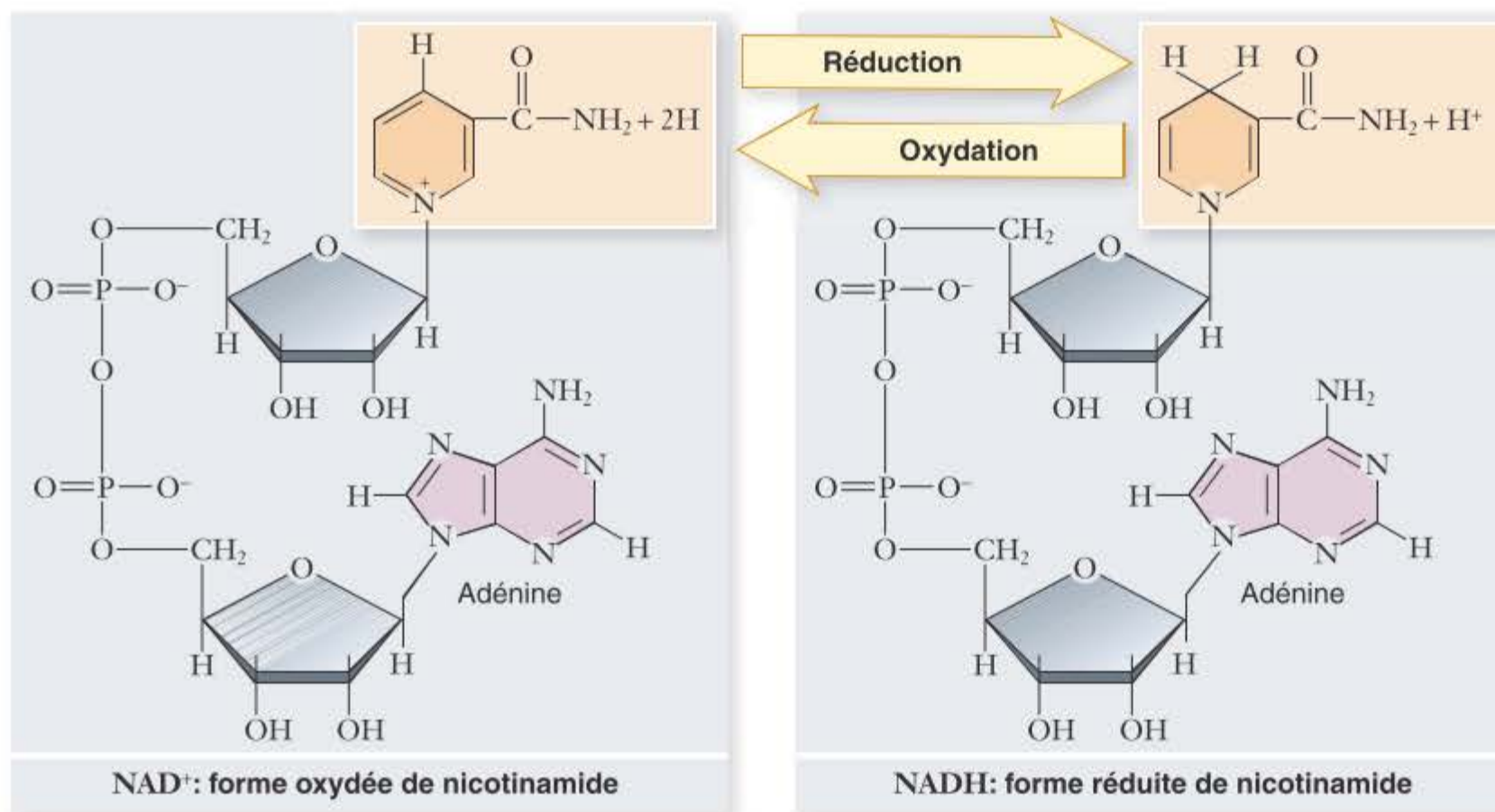


Figure 7.3 NAD⁺ et NADH. Ce dinucléotide sert de «navette» pour les électrons au cours de la respiration cellulaire. Le NAD⁺ est réduit en NADH lorsqu'il accepte des électrons de molécules organiques qui sont catabolisées.

dioxygène, très peu d'énergie serait disponible pour le métabolisme. On constate effectivement que la cellule brûle son carburant par petites étapes, comme la voiture.

Les électrons des liaisons C—H du glucose sont éliminés par étapes dans une série de réactions enzymatiques dénommées collectivement glycolyse et cycle de Krebs. Les électrons sont transférés au NAD⁺ comme décrit plus haut ou à d'autres transporteurs d'électrons.

L'énergie transférée lors de toutes ces réactions d'oxydation n'est, elle non plus, pas libérée en une fois (voir figure 7.2). Les électrons transitent par une autre série de transporteurs d'électrons, appelée **chaîne de transport d'électrons** ; celle-ci est située au niveau de la membrane interne des mitochondries. Le passage des électrons dans cette chaîne de transport produit de l'énergie potentielle sous forme d'un gradient électrochimique. Nous examinerons ce processus plus en détail dans la section 7.5.

L'ATP joue un rôle central dans le métabolisme

Au chapitre 6, l'ATP a été décrit comme la monnaie d'échange d'énergie des cellules. C'est l'ATP qui alimente la cellule en énergie nécessaire à la plupart de ses activités impliquant un travail, parmi lesquelles ses mouvements. Lors de la contraction musculaire, de minces fibres musculaires glissent l'une sur l'autre. Les mitochondries peuvent se déplacer sur plus d'un mètre le long des longues cellules nerveuses qui s'étendent de notre

colonne vertébrale jusqu'à nos pieds. Les chromosomes s'écartent les uns des autres par intervention de microtubules lors de la division des noyaux. Tous ces mouvements requièrent une dépense d'énergie, assurée par l'hydrolyse de l'ATP.

Les cellules utilisent aussi l'ATP pour réaliser des réactions endergoniques qui, sans lui, ne se réaliseraient pas (voir chapitre 6). Comment l'ATP mène-t-il une réaction endergonique ? L'enzyme catalysant une réaction donnée possède deux sites de fixation à sa surface : l'un pour le substrat, l'autre pour l'ATP. La molécule d'ATP est hydrolysée sur le second site, libérant plus de 7 kcal ($\Delta G = -7,3$ kcal/mol) d'énergie ; celle-ci est absorbée par la réaction endergonique. La transformation endergonique du substrat est donc favorisée par son couplage avec l'hydrolyse de l'ATP.

Les nombreuses étapes de la respiration cellulaire ont pour fonction ultime la production d'ATP. Cette synthèse est elle-même une réaction endergonique, qui utilise l'énergie des réactions exergoniques de la respiration cellulaire.

Les cellules fabriquent l'ATP par deux mécanismes fondamentalement différents

La synthèse d'ATP peut être effectuée par deux mécanismes distincts : l'un qui comporte le couplage chimique avec un intermédiaire lié au phosphate, l'autre qui dépend d'un gradient électrochimique de protons pour obtenir l'énergie potentielle nécessaire à la phosphorylation de l'ADP.

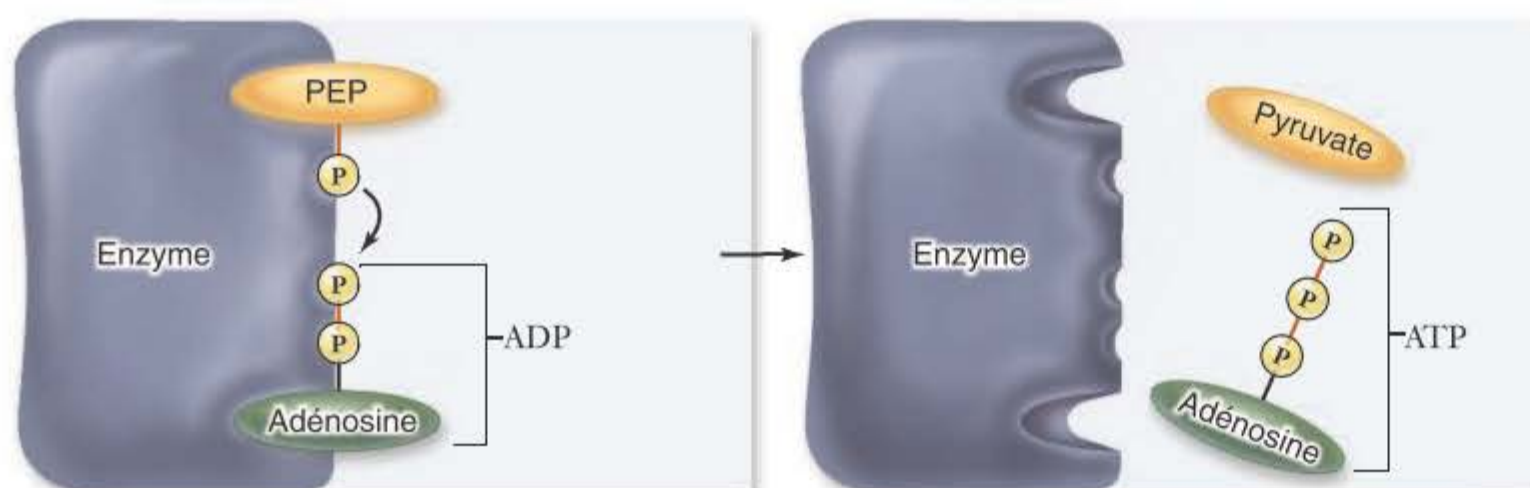


Figure 7.4 Phosphorylation liée au substrat. Certaines molécules, comme le phosphoénolpyruvate (PEP), possèdent une liaison phosphate énergétique similaire à celles de l'ATP. Lorsque le groupe phosphate du PEP est transféré enzymatiquement à l'ADP, l'énergie de la liaison est conservée dans l'ATP ainsi produit.

1. Lors de la *phosphorylation au niveau du substrat*, l'ATP est formé par transfert direct à l'ADP d'un groupe phosphate d'un intermédiaire phosphorylé (le substrat) (figure 7.4). Au cours de la **glycolyse**, phase initiale de dégradation du glucose (voir section 7.2), les liaisons chimiques du glucose sont déplacées par des réactions qui fournissent de l'énergie ; celle-ci est requise pour produire l'ATP par phosphorylation au niveau du substrat.
2. Dans la **phosphorylation oxydative**, l'ATP est synthétisé par l'**ATP synthase**, grâce à l'énergie d'un gradient de protons (H^+). Ce gradient est formé par des électrons énergétiques provenant de l'oxydation du glucose et passant par une chaîne de transport (voir section 7.5). Ces électrons, lorsqu'ils ont perdu leur énergie, sont alors cédés au dioxygène, d'où le terme *phosphorylation oxydative*. L'ATP synthase utilise l'énergie du gradient de protons pour catalyser la réaction :



Les eucaryotes et les procaryotes aérobies produisent l'essentiel de leur ATP par ce second mécanisme.

Dans la plupart des organismes, les deux processus sont combinés. En présence de dioxygène, l'énergie nécessaire à synthétiser l'ATP aux dépens du glucose provient d'une série complexe de réactions réalisées par la cellule à l'aide d'enzymes. Ces réactions extraient les électrons

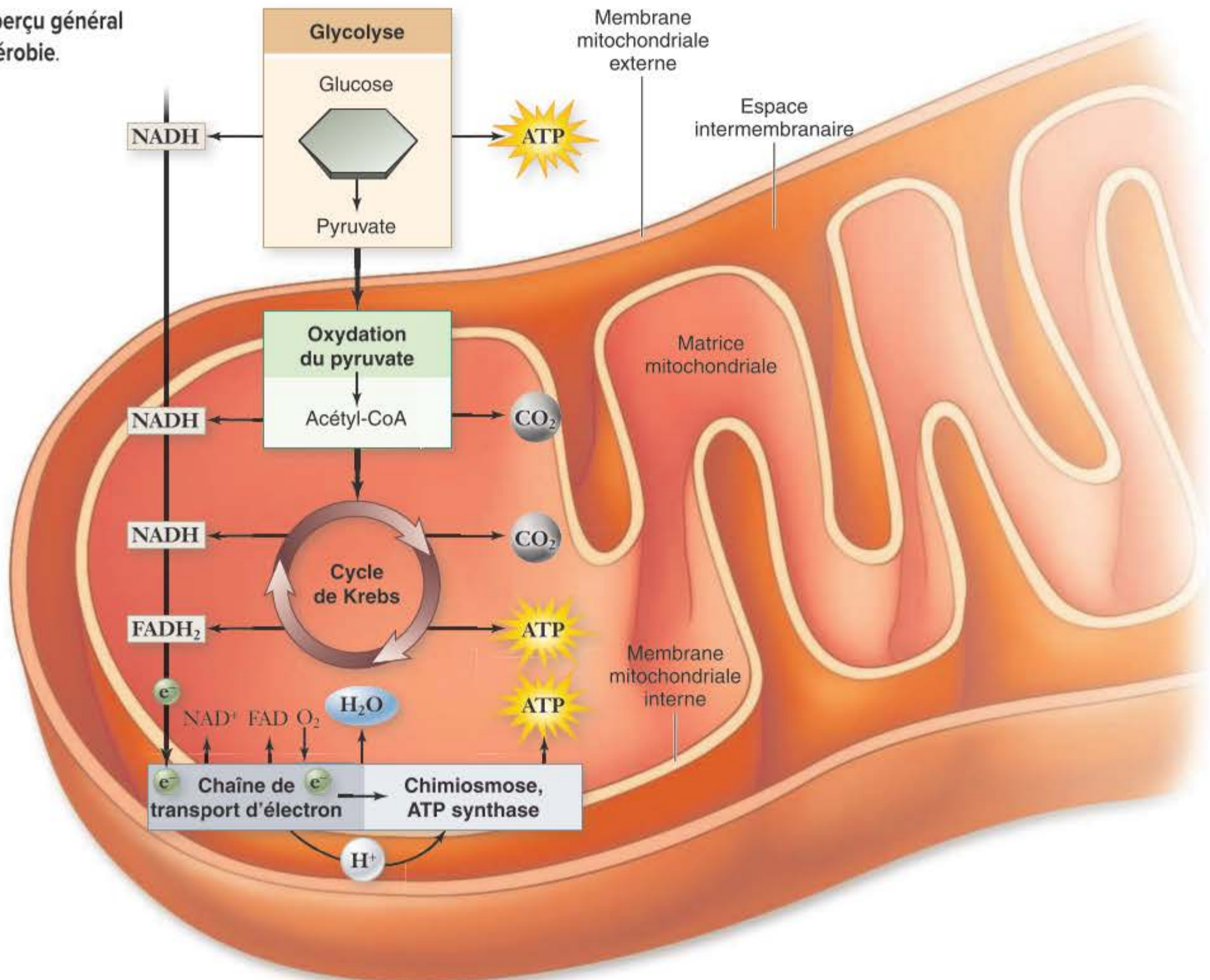
énergétiques du glucose par des réactions d'oxydation ; les électrons transitent ensuite dans une chaîne de transport au cours de laquelle ils perdent leur énergie tout en transférant les protons dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie. Dans le cas de la respiration aérobie, l'accepteur terminal des électrons est le dioxygène et le gradient de protons formé fournit à l'ATP synthase l'énergie requise pour phosphoryler l'ADP en ATP (figure 7.5). La suite du chapitre servira à décrire de manière plus approfondie ce phénomène complexe.

Synthèse 7.1

Les cellules obtiennent de l'énergie par l'oxydation complète du glucose. Dans ces réactions rédox, des protons sont transférés en même temps que des électrons, et on a donc à faire à des réactions de déshydrogénation. Des transporteurs d'électrons permettent une libération graduelle, par étapes, de l'énergie provenant de l'oxydation, plutôt qu'une combustion rapide. Il en résulte une synthèse d'ATP, source mobile d'énergie. Deux mécanismes peuvent produire l'ATP : la phosphorylation liée au substrat et la phosphorylation oxydative.

- Pourquoi les cellules ne lient-elles pas directement l'oxydation du glucose à leurs diverses fonctions nécessitant de l'énergie ?

Figure 7.5 Aperçu général de la respiration aérobie.



7.2 Glycolyse : la scission du glucose

Objectifs

1. Décrire le processus de la glycolyse
2. Calculer le rendement énergétique de la glycolyse
3. Distinguer respiration aérobie et fermentation

La molécule de glucose peut être décomposée de diverses manières ; les organismes primitifs ont développé un catabolisme du glucose libérant suffisamment d'énergie libre pour assurer la synthèse d'ATP dans des réactions enzymatiques couplées. La glycolyse se réalise dans le cytosol et transforme le glucose en deux molécules de pyruvate, à 3 carbones (figure 7.6). Chaque molécule de glucose ainsi transformée assure un gain net de deux ATP.

La glycolyse transforme le glucose en deux molécules de pyruvate et fournit deux ATP et 2 NADH

La première partie de la glycolyse consiste en une séquence de cinq réactions qui transforment une molécule de glucose en deux molécules de **glycéraldéhyde 3-phosphate (G3P)**, à 3 carbones. Cette séquence requiert une consommation d'ATP, il s'agit donc d'un processus endergonique. La seconde partie de la glycolyse comporte cinq réactions ; elles transforment le G3P en pyruvate par un processus libérant de l'énergie qui permet la synthèse d'ATP.

Réactions d'amorçage. Trois réactions successives transforment le glucose en un composé qui pourra être facilement scindé en deux molécules phosphorylées à trois carbones. Deux de ces réactions utilisent un phosphate de l'ATP et la cellule doit donc dépenser deux molécules d'ATP.

Clivage. Le sucre diphosphate à six carbones de la première étape est d'abord scindé en deux sucres monophosphate à trois carbones ; l'un d'eux est le G3P, l'autre sera transformé en G3P. Les deux G3P entament alors une série de réactions qui libèrent plus d'énergie que celle consommée lors des réactions d'amorçage (figure 7.7).

Oxydation et production d'ATP. Deux électrons et un proton sont transférés du G3P au NAD^+ , formant du NADH ; une molécule de P_i est aussi ajoutée au G3P ; le produit de cette réaction est le 1,3-bisphosphoglycérate (BPG). Quatre réactions convertissent ensuite le BPG en pyruvate. Ce processus génère, par phosphorylation liée au substrat, deux molécules d'ATP par BPG produit à la deuxième étape (voir figures 7.4 et 7.7).

Compte tenu de ce que chaque molécule de glucose est scindée en deux molécules de G3P, la séquence globale fournit deux molécules d'ATP, ainsi que deux molécules de NADH et deux molécules de pyruvate :

4 ATP (2 ATP pour chacun des deux G3P dans la quatrième étape)
- 2 ATP (utilisés dans les deux réactions de la première étape)

2 ATP (rendement net du processus global)

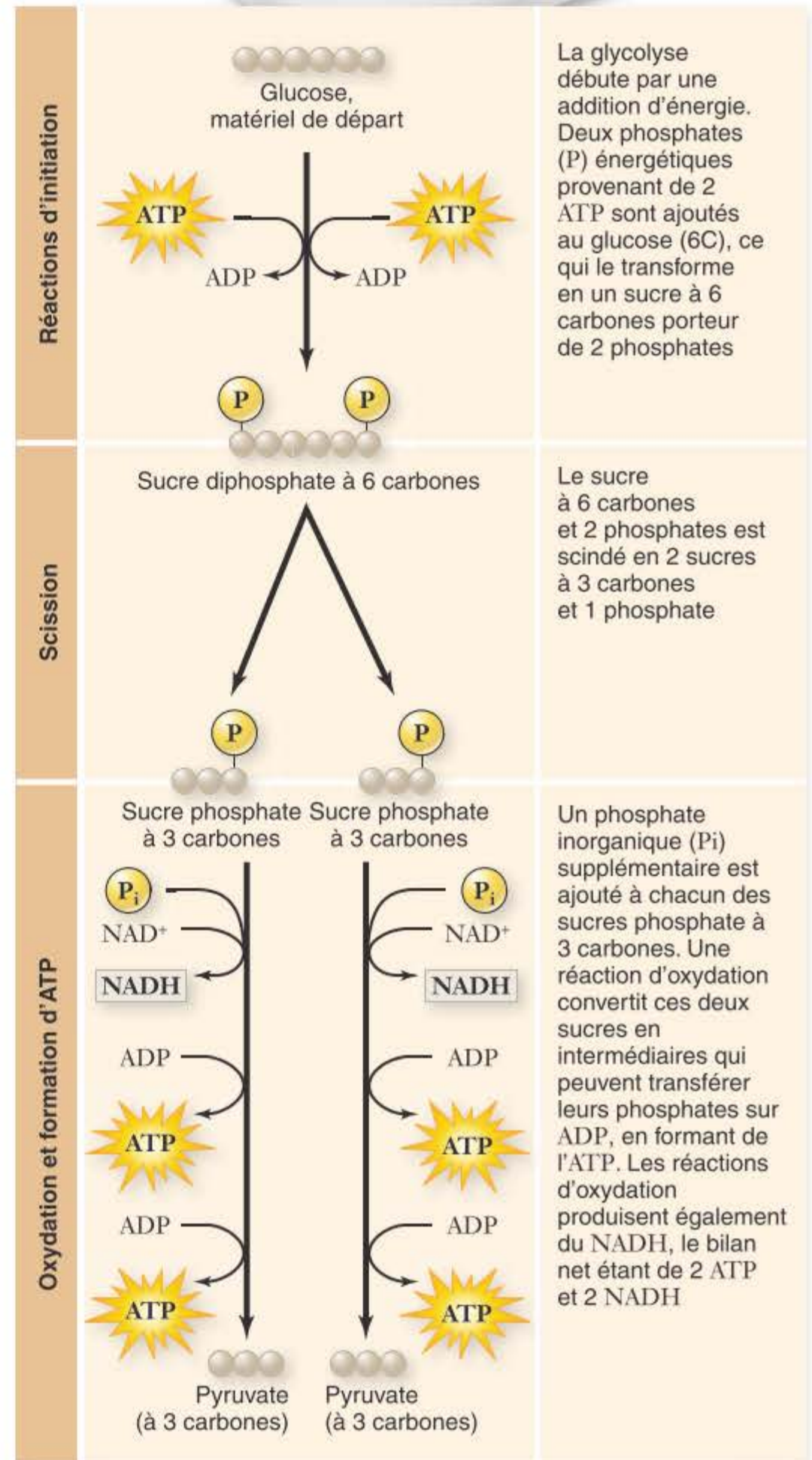
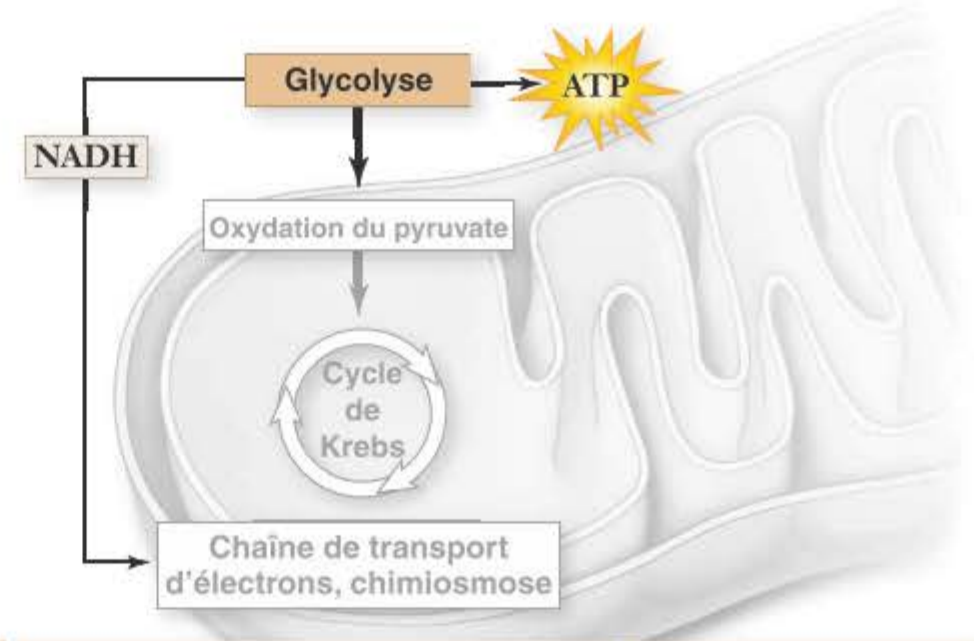
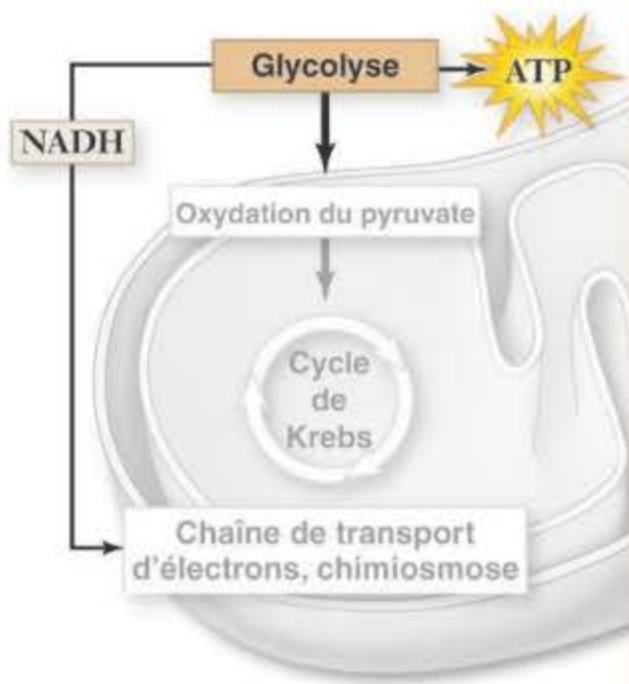


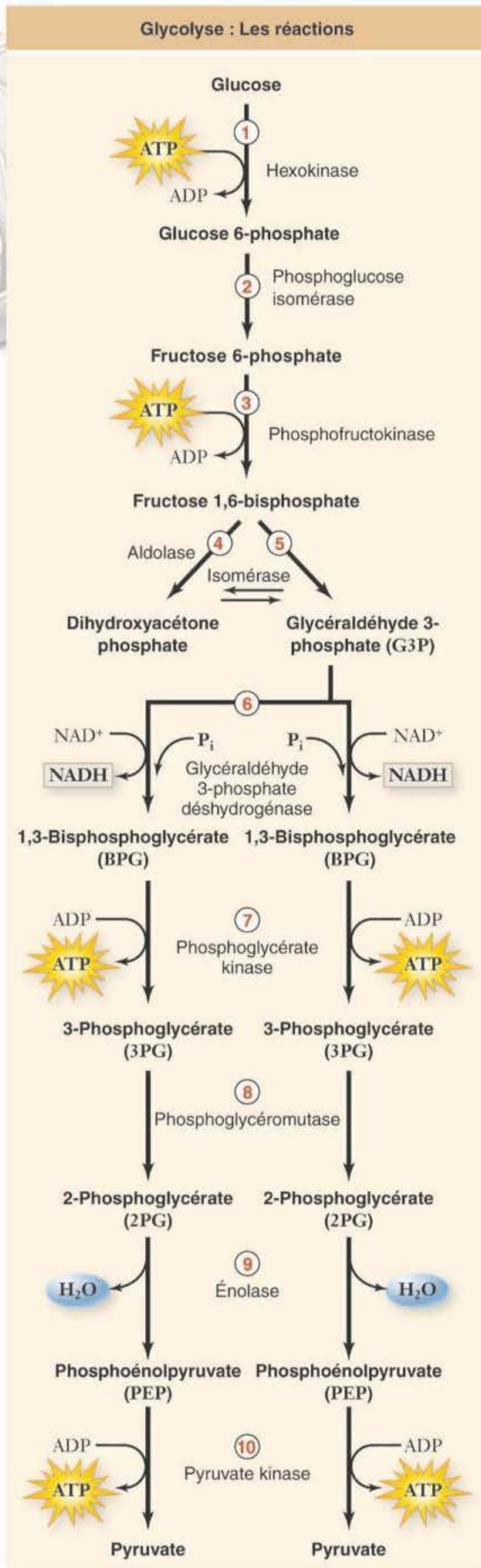
Figure 7.6 Mode de fonctionnement de la glycolyse.



1. Phosphorylation du glucose par ATP.
- 2-3. Réarrangement interne suivi d'une seconde phosphorylation par ATP.
- 4-5. La molécule à six carbones est scindée en deux molécules à trois carbones, une molécule de G3P et une autre qui sera convertie en G3P dans une nouvelle réaction.
6. Une oxydation suivie d'une phosphorylation produit deux molécules de NADH et deux molécules de BPG, chacune de ces dernières possédant une liaison phosphate énergétique.
7. La prise en charge des deux phosphates énergétiques par deux molécules d'ADP produit deux ATP et deux 3PG.
- 8-9. L'élimination d'une molécule d'eau transforme chacun des 3PG en PEP, porteur d'une liaison phosphate énergétique.
10. La prise en charge des deux phosphates énergétiques par deux ADP produit deux ATP et deux molécules de pyruvate.

Figure 7.7 La glycolyse.

Les cinq premières réactions convertissent une molécule de glucose en deux molécules de G3P. Les cinq dernières réactions convertissent le G3P en pyruvate.



Glucose	<chem>OC[C@H]1OC(O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>
Glucose 6-phosphate	<chem>OC[C@H]1OC(O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1OP(=O)([O-])[O-]</chem>
Fructose 6-phosphate	<chem>OC[C@H]1OC(O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1OP(=O)([O-])[O-]</chem>
Fructose 1,6-bisphosphate	<chem>OC[C@H]1OC(O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1OP(=O)([O-])[O-]</chem>
Dihydroxyacétone phosphate	<chem>OC[C@H](O)C(=O)OP(=O)([O-])[O-]</chem>
Glycéraldéhyde 3-phosphate	<chem>OC[C@H](O)C(=O)OP(=O)([O-])[O-]</chem>
1,3-Bisphosphoglycérate	<chem>OC[C@H](O)C(=O)OP(=O)([O-])[O-]</chem>
3-Phosphoglycérate	<chem>OC[C@H](O)C(=O)OP(=O)([O-])[O-]</chem>
2-Phosphoglycérate	<chem>OC[C@H](O)C(=O)OP(=O)([O-])[O-]</chem>
Phosphoénolpyruvate	<chem>OC=C(C(=O)[O-])OP(=O)([O-])[O-]</chem>
Pyruvate	<chem>CC(=O)C(=O)[O-]</chem>

L'hydrolyse d'une molécule d'ATP fournit un ΔG de -7,3 kcal/mol en conditions normales. La cellule récupère donc au maximum 14,6 kcal d'énergie par mole de glucose subissant la glycolyse.

Bref historique de la glycolyse

Si la production d'ATP par la glycolyse est faible, elle n'en est pas moins relativement efficace, 40 % de l'énergie libérée dans le processus étant récupérée dans l'ATP. Pendant plus d'un milliard d'années qu'ont duré les premiers stades, anaérobies, de la vie sur terre, la glycolyse fut la principale voie dont ont disposé les organismes hétérotrophes pour générer l'ATP nécessaire à la synthèse de leurs molécules organiques.

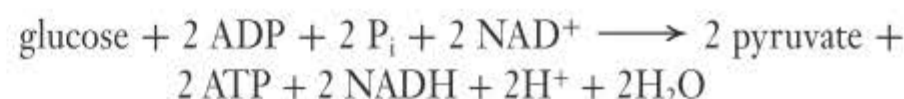
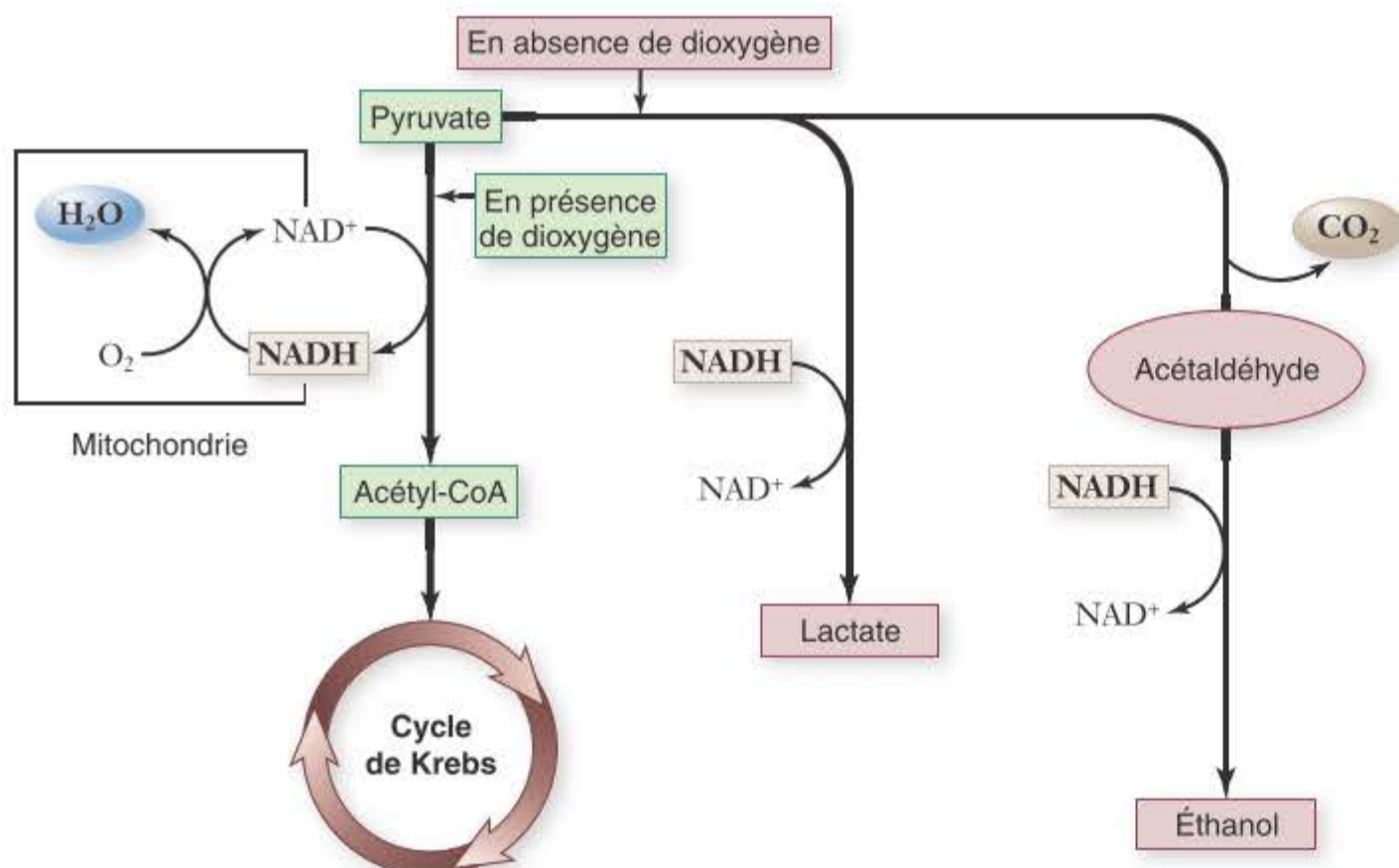
Comme de nombreuses voies biochimiques, la glycolyse semble avoir évolué à contre-courant, les dernières étapes du processus étant les plus anciennes. C'est ainsi que la seconde phase de la glycolyse, la dégradation de G3P génératrice d'ATP, aurait été le processus originel. La synthèse de G3P à partir de glucose serait apparue plus tardivement, peut-être quand les sources existantes de G3P se sont tariées.

Pourquoi les organismes modernes font-ils appel à la glycolyse, alors que son rendement en ATP en absence de dioxygène est relativement faible ? Plusieurs raisons peuvent être envisagées. En premier lieu, le processus est efficace sur le plan énergétique, et en tous cas meilleur que l'absence de production d'ATP ! En second lieu, l'évolution est un processus graduel : le changement se réalise par amélioration d'un succès antérieur. Dans le catabolisme, la glycolyse satisfaisait au critère essentiel de l'évolution : elle constituait une amélioration. Les cellules incapables d'effectuer la glycolyse étaient désavantagées compétitivement, de sorte que seules les cellules possédant ce métabolisme survécurent. Les améliorations ultérieures du rendement en ATP furent bâties sur ce succès lorsque du dioxygène devint disponible pour servir d'agent oxydant. Le métabolisme a évolué par couches de réactions successives. Presque tous les organismes actuels réalisent la glycolyse, mémoire métabolique de leur passé.

La dernière section du chapitre considère plus en détail l'évolution du métabolisme.

Le recyclage de NADH est nécessaire à la poursuite de la respiration

Si on considère la réaction nette de la séquence glycolytique :



on constate qu'elle comporte trois changements : (1) le glucose est converti en deux molécules de pyruvate ; (2) deux molécules d'ADP sont converties en ATP par phosphorylation liée au substrat ; (3) deux molécules de NAD^+ sont réduites en NADH.

Deux problèmes restent à résoudre pour la cellule : la régénération de NAD^+ , nécessaire à la poursuite de la glycolyse et la récupération de l'énergie contenue dans les deux molécules de pyruvate.

Le recyclage de NADH

Tant que des molécules de glucose sont disponibles, une cellule peut continuer à produire de l'ATP par glycolyse pour assurer ses activités. Ce faisant elle accumule cependant du NADH et épuise ses réserves de NAD^+ . Compte tenu de ce que les cellules ne contiennent qu'une faible quantité de cette molécule, la poursuite de l'activité glycolytique impose que le NADH soit retransformé en NAD^+ , ce qui est réalisé par réduction d'une autre molécule. Cette opération peut être réalisée par deux processus selon que du dioxygène est ou non présent (figure 7.8) :

- 1. Respiration aérobie.** L'oxygène a une grande affinité pour les électrons, ce qui en fait un excellent accepteur d'électrons ; ceux-ci sont transférés par une série de transporteurs membranaires jusqu'à l'oxygène, qu'ils réduisent en formant de l'eau ; cela se réalise dans les mitochondries des cellules eucaryotes. Le dioxygène étant un constituant de l'air, on parle de *métabolisme aérobie*, producteur important d'ATP.
- 2. Fermentation.** En absence de dioxygène c'est une molécule organique qui accepte les électrons. On connaît plusieurs accepteurs : dans le cas de la fermentation éthanolique par exemple, c'est l'acétaldéhyde ; dans la fermentation lactique, c'est le pyruvate. La fermentation joue un rôle important dans le métabolisme de la plupart des organismes, même ceux qui sont capables de respiration aérobie.

Le sort du pyruvate

Le sort du pyruvate produit par la glycolyse diffère selon le processus qui lui fait suite. La respiration aérobie débute par l'oxydation du pyruvate en acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA), dont l'oxydation se poursuit dans

Figure 7.8 Sort du pyruvate et du NADH produits par la glycolyse. En présence de dioxygène, le NADH est oxydé dans la mitochondrie par la chaîne de transport d'électrons, le dioxygène servant d'accepteur final d'électrons. Ceci régénère le NAD^+ , permettant à la glycolyse de se poursuivre. Le pyruvate produit par la glycolyse est oxydé en acétyl-CoA, qui entre dans le cycle de Krebs. En absence de dioxygène, le pyruvate est au contraire réduit par le NADH, ce qui régénère le NAD^+ et permet ainsi la poursuite de la glycolyse. Lorsque le pyruvate est réduit directement, comme cela se passe dans les muscles, le produit de la réaction est le lactate. Lorsque le pyruvate libère d'abord une molécule d'anhydride carbonique, l'acétaldéhyde ainsi produit est ensuite réduit en éthanol ; c'est ce qui se passe dans les cellules de levure.

une série de réactions constituant le cycle de Krebs. La voie fermentaire par contre utilise la réduction du pyruvate, partielle ou totale, pour régénérer NAD^+ à partir de NADH . On décrira d'abord la respiration aérobie ; la fermentation sera décrite en détail sous la section 7.8.

Synthèse 7.2

La glycolyse dissocie la molécule de glucose, à six carbones, en deux molécules de pyruvate, à trois carbones. L'opération consomme deux ATP dans des réactions d'amorçage et produit quatre ATP par molécule de glucose, soit un rendement net de deux ATP. Les réactions d'oxydation de la glycolyse requièrent du NAD^+ et produisent du NADH . Lorsque le dioxygène est abondant, NAD^+ est régénéré dans une chaîne de transport d'électrons utilisant O_2 comme accepteur. En absence d' O_2 , NAD^+ est régénéré dans une réaction de fermentation utilisant une molécule organique comme accepteur d'électrons.

- La localisation de la glycolyse dans le cytosol renforce-t-elle ou non l'hypothèse de l'origine symbiotique des mitochondries ?

7.3 L'oxydation du pyruvate produit de l'acétyl-CoA

Objectif

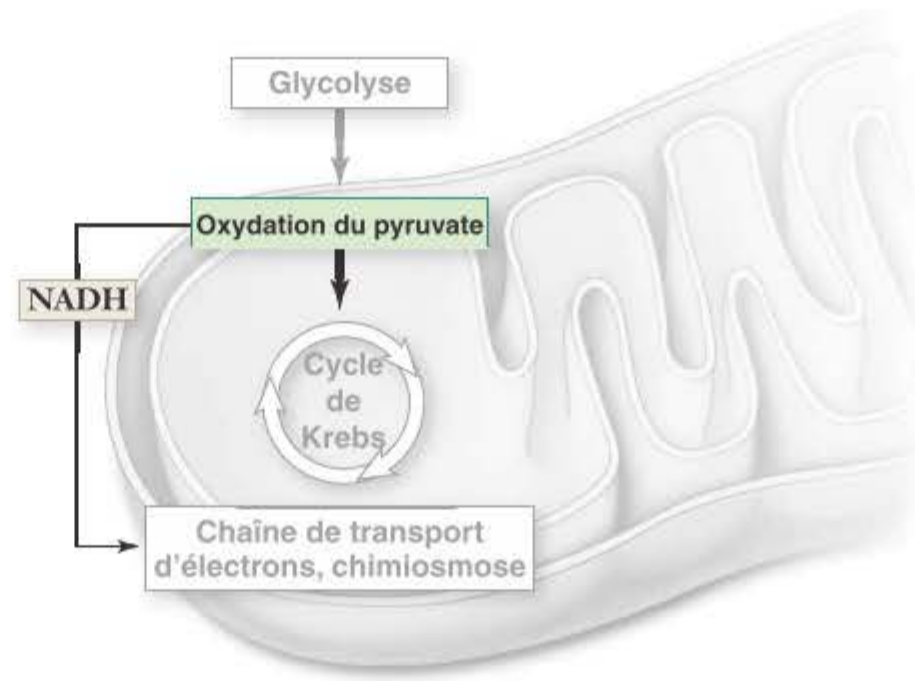
1. Schématiser comment l'oxydation du pyruvate relie la glycolyse et le cycle de Krebs.

En présence de dioxygène le pyruvate produit par la glycolyse sera oxydé. Dans les organismes eucaryotes, l'extraction additionnelle d'énergie contenue dans le pyruvate s'effectue entièrement dans les mitochondries ; dans les procaryotes, c'est aux niveaux du cytoplasme et de la membrane plasmique que cette extraction est réalisée.

La récupération de la quantité considérable d'énergie du pyruvate s'effectue en deux étapes. Le pyruvate est d'abord oxydé en un composé à deux carbones avec libération d'un CO_2 , les électrons étant transférés à NAD^+ , transformé en NADH . Le composé à deux carbones est ensuite oxydé en CO_2 au cours des réactions du cycle de Krebs.

Le pyruvate est oxydé dans une réaction de décarboxylation au cours de laquelle un de ses trois carbones est libéré sous forme de CO_2 (figure 7.9). Le composé restant, à deux carbones, appelé groupe acétyle, se fixe sur un coenzyme A, formant de l'acétyl-CoA. Cette oxydation est également une déshydrogénation, de sorte qu'une paire d'électrons et un proton associé sont transférés au NAD^+ , le réduisant en NADH , tandis qu'un second proton est libéré dans le milieu.

La réaction comprend trois stades intermédiaires et est catalysée dans la mitochondrie par un *complexe pluri-enzymatique*. On a vu au chapitre 6 qu'un tel complexe organise une séquence d'étapes enzymatiques de manière à ce que les intermédiaires ne s'éloignent pas par diffusion ou ne soient pas impliqués dans d'autres réactions. Les polypeptides qui composent le complexe font passer les substrats d'une enzyme à la suivante sans les libérer. Le complexe enzymatique impliqué dans la décarboxylation du pyruvate, appelé *pyruvate déshydrogénase*, est l'un des plus grands connus, constitué de 60 sous-unités ! On peut résumer la réaction comme suit :



La réaction d'oxydation du pyruvate

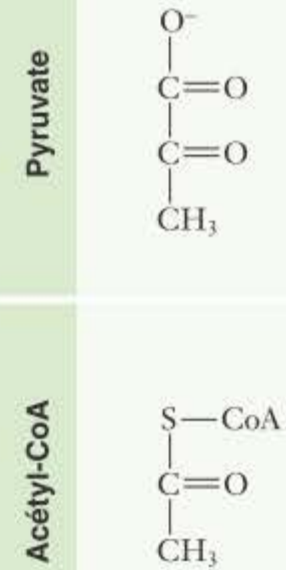
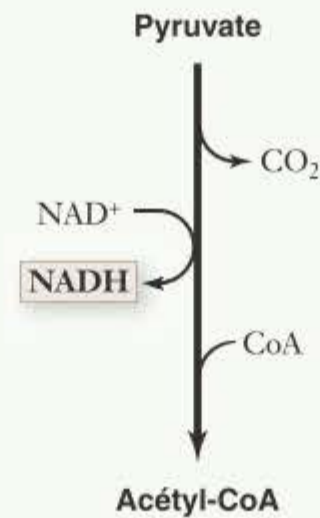


Figure 7.9 L'oxydation du pyruvate. L'oxydation du pyruvate est effectuée par une réaction complexe qui utilise NAD^+ comme accepteur d'électrons, le réduisant en NADH . Le produit de la réaction, l'acétyl-CoA, alimente en unité acétyle le cycle de Krebs tandis que le CoA est recyclé pour une nouvelle oxydation de pyruvate. Le NADH fournit des électrons riches en énergie à la chaîne de transport d'électrons.



La molécule de NADH produite sera utilisée ultérieurement pour produire de l'ATP. Le groupe acétyle quant à lui alimente le cycle de Krebs, tandis que le CoA est recyclé pour une nouvelle oxydation du pyruvate. Le cycle de Krebs complète l'oxydation des carbones provenant du glucose.

Synthèse 7.3

Le pyruvate est oxydé dans la mitochondrie en produisant de l'acétyl-CoA et du CO_2 . L'acétyl-CoA est la molécule reliant glycolyse et cycle de Krebs.

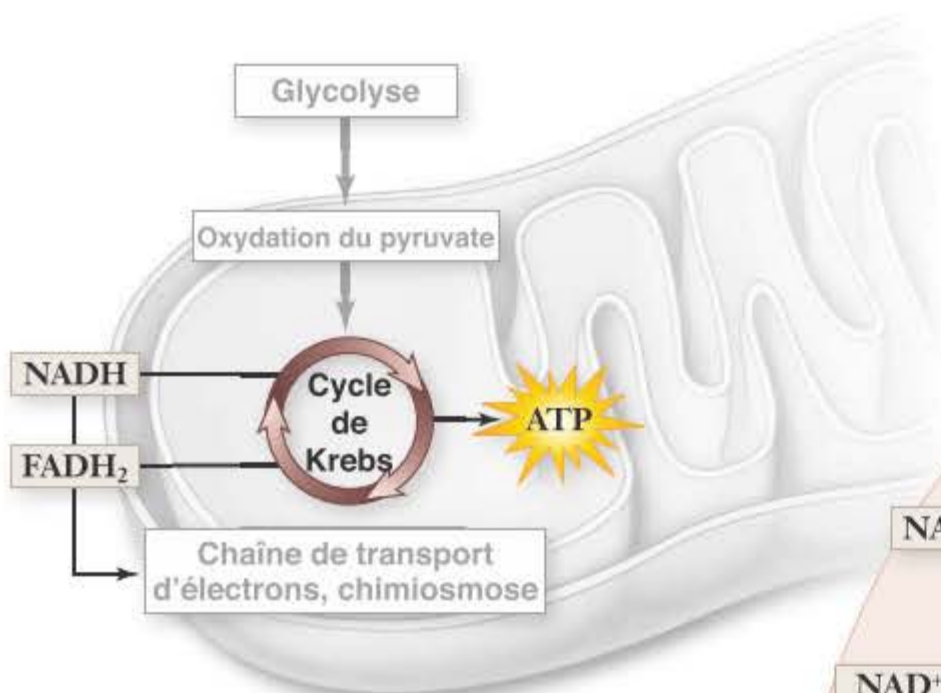
- Quels sont les avantages et les désavantages d'un complexe multi-enzymatique ?

7.4 Le cycle de Krebs

Objectifs

1. Établir la relation entre les neuf réactions du cycle de Krebs et les flux de carbone et d'électrons dans le cycle
2. Schématiser les réactions d'oxydation du cycle de Krebs

Le cycle de Krebs permet l'oxydation d'unités à 2 carbones, introduits sous la forme de groupes acétyle liés au CoA (acétyl-CoA) ; ceux-ci proviennent de l'oxydation du pyruvate ou de celle d'acides gras (voir section 7.9). Le groupe acétyle se combine d'abord à un acide à 4 carbones, l'oxaloacétate, ce qui forme une molécule à 6 carbones, l'acide citrique (d'où les appellations « cycle de l'acide citrique » ou « cycle des acides tricarboxyliques »). Les réactions du cycle de Krebs transforment le citrate en oxaloacétate, ce qui libère du CO_2 et transfère des électrons et des protons à NADH et à FADH_2 . Le cycle produit également un ATP mais la majeure partie de l'énergie libérée est retenue sous forme des électrons du NADH et du FADH_2 , qui seront utilisés par la chaîne de transport d'électrons pour générer un *gradient de protons*, ce dernier permettant la synthèse d'ATP.



Le pyruvate produit par la glycolyse est oxydé en un groupe acétyle qui alimente le cycle de Krebs. Le groupe acétyle, à 2C, se combine à l'oxaloacétate, à 4C, pour former le citrate, à 6C (raison pour laquelle le cycle est aussi dénommé cycle de l'acide citrique). Deux réactions d'oxydation combinées à deux décarboxylations produisent 2 NADH , 2 CO_2 et une nouvelle molécule à 4C. Deux oxydations supplémentaires génèrent encore 1 NADH et 1 FADH_2 , régénérant l'oxaloacétate initial.

Aperçu général du cycle de Krebs

Les réactions du cycle de Krebs se réalisent dans la matrice mitochondriale. Elles assimilent les groupes acétyle de l'acétyl-CoA, les convertissent en CO_2 et transfèrent électrons et protons au NAD^+ et au FAD (figure 7.10).

La première réaction combine l'oxaloacétate à 4 carbones et le groupe acétyle, produisant ainsi la molécule de citrate, à six carbones. Lors des cinq étapes ultérieures, résumées à la figure 7.10, le citrate est transformé en un intermédiaire à cinq carbones puis en succinate, à quatre carbones. Deux NADH et un ATP sont produits au cours de ces réactions.

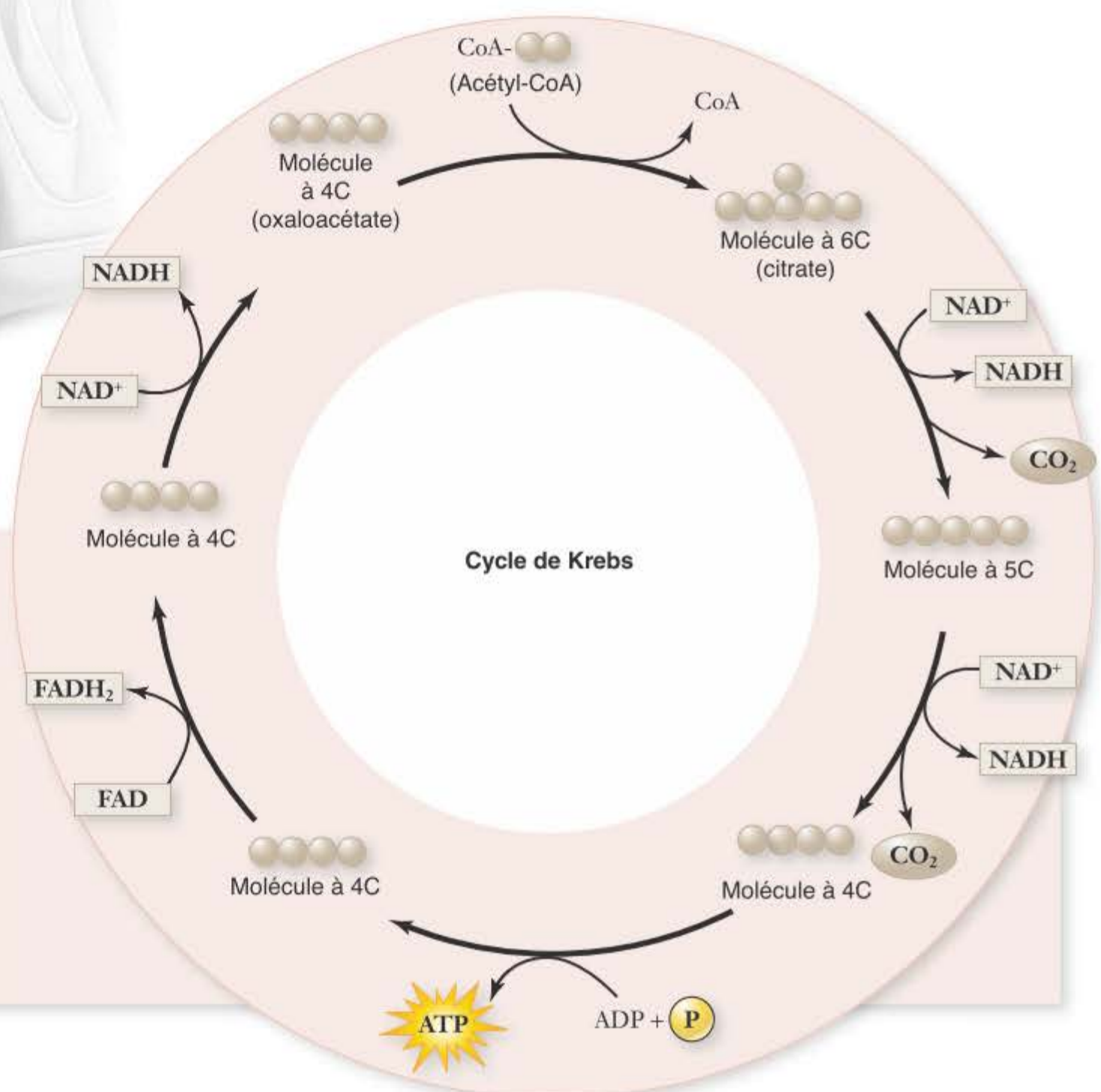
Lors des trois réactions ultérieures, également résumées à la figure 7.10, le succinate est transformé en oxaloacétate, ce qui s'accompagne de la réduction de la coenzyme flavine adénine dinucléotide (FAD) en FADH_2 ainsi que celle d'un NADH supplémentaire.

Ces réactions sont décrites en détail ci-dessous.

Le cycle de Krebs extrait des électrons et synthétise un ATP

La figure 7.11 résume la séquence de réactions du cycle de Krebs. Le cycle débute par l'introduction d'un groupe à deux carbones provenant

Figure 7.10 Le fonctionnement du cycle de Krebs.



de l'acétyl-CoA ; il aboutit à la production de deux molécules de CO_2 et d'un ATP ainsi qu'à la récupération de quatre paires d'électrons.

Réaction 1 : condensation. Le citrate est formé par l'acétyl-CoA et l'oxaloacétate. Cette réaction de condensation est irréversible et engage donc le groupe acétyle dans le cycle. La réaction est inhibée lorsque la concentration en ATP de la cellule est élevée, elle est stimulée dans le cas contraire. Quand la cellule dispose de suffisamment d'ATP, le cycle de Krebs s'arrête donc et l'acétyl-CoA est alors dirigé vers la synthèse de lipides.

Réactions 2 et 3 : isomérisation. Les réactions d'oxydation doivent être précédées d'un changement de position du groupe hydroxyle (—OH) du citrate, opération qui se déroule en deux étapes : l'équivalent d'une molécule d'eau est d'abord retiré à un des carbones, et une molécule d'eau est ensuite fournie à un autre carbone. Le résultat est qu'un groupe —H et un groupe —OH ont changé de position. Le produit est un isomère du citrate, appelé *isocitrate*. Ce réarrangement interne facilite les réactions ultérieures.

Réaction 4 : première oxydation. Lors de la première réaction du cycle récupératrice d'énergie, l'isocitrate subit une décarboxylation oxydative. La molécule est d'abord oxydée, ce qui fournit une paire d'électrons servant à réduire une molécule de NAD^+ en NADH . La molécule oxydée est alors décarboxylée, son carbone central étant libéré sous forme de CO_2 . Il en résulte une molécule à cinq carbones appelée α -cétoglutarate.

Réaction 5 : deuxième oxydation. L' α -cétoglutarate est à son tour décarboxylé, par un complexe multi-enzymatique comparable à celui de la pyruvate déshydrogénase. La libération d'un CO_2 laisse un groupe succinyle qui réagit avec un coenzyme A pour former du *succinyl-CoA*. L'opération s'accompagne de l'extraction de deux électrons qui réduisent une nouvelle molécule de NAD^+ en NADH .

Réaction 6 : phosphorylation au niveau du substrat. La liaison entre le groupe succinyle, à quatre carbones, et le CoA est riche en énergie. Cette liaison est rompue lors d'une réaction couplée semblable à celles qui ont lieu dans la glycolyse ; l'énergie ainsi libérée assure la phosphorylation d'une molécule de guanosine diphosphate (GDP), ce qui transforme cette dernière en guanosine triphosphate (GTP). Le GTP peut transférer un phosphate à l'ADP, le convertissant en ATP. La molécule à quatre carbones, produite par cette réaction s'appelle *succinate*.

Réaction 7 : troisième oxydation. Le succinate est oxydé en *fumarate* par une enzyme située dans la membrane mitochondriale interne. Le changement d'énergie libre qui accompagne cette réaction n'est pas suffisant pour permettre la réduction de NAD^+ . C'est un autre accepteur d'électrons qui intervient, la flavine adénine dinucléotide (FAD). Contrairement au NAD^+ , le FAD n'est pas libre de diffuser dans la mitochondrie ; il fait partie intégrante de la membrane interne de celle-ci, où il est fermement associé à son enzyme. Sa forme réduite, FADH_2 , ne peut céder ses électrons qu'à la chaîne de transport présente dans cette membrane.

Réactions 8 et 9 : régénération de l'oxaloacétate. L'avant-dernière réaction du cycle consiste en l'addition d'une molécule d'eau au fumarate, qui est ainsi transformé en *malate*. Le malate est enfin oxydé en *oxaloacétate*, avec libération d'électrons qui réduisent NAD^+ en NADH . L'oxaloac-

cétate, molécule qui avait initié le cycle, peut enfin se condenser avec un nouveau groupe acétyle d'un acétyl-CoA, initiant un nouveau cycle.

Le glucose est transformé en CO_2 et en énergie potentielle

La respiration aérobie consomme entièrement la molécule de glucose. Cette molécule à six carbones est d'abord scindée, dans la glycolyse, en une paire de molécules de pyruvate, à trois carbones. Chacun des pyruvates est ensuite converti en acétyl-CoA, réaction s'accompagnant de la libération d'un CO_2 . Les deux autres carbones sont également perdus sous forme de CO_2 , lors des oxydations du cycle de Krebs.

Tout ce qui reste de la molécule de glucose après sa transformation en six CO_2 , c'est une fraction de son énergie, conservée dans quatre molécules d'ATP et dans douze transporteurs d'électrons qui se retrouvent à l'état réduit. Dix d'entre eux sont des molécules de NADH , les deux autres étant du FADH_2 .

Suivre les électrons dans les réactions révèle la direction du transfert

Lorsqu'on examine les réactions qui oxydent le glucose, il faut éviter d'être perturbé par les changements de charge électrique, il faut *suivre les électrons*. Dans la glycolyse par exemple, une enzyme extrait deux hydrogènes (c'est-à-dire deux électrons et deux protons) du glucose et transfère les deux électrons et un des protons au NAD^+ ; le second proton est libéré dans la solution du cytosol sous forme d'ion hydrogène H^+ . Ce transfert convertit le NAD^+ en NADH , ce qui signifie que deux électrons, négatifs, et un proton, positif, sont ajoutés à un NAD^+ (positif) pour former le NADH (électriquement neutre).

Comme déjà signalé (section 7.1), l'énergie captée par le NADH n'est pas utilisée en une fois. Les deux électrons portés par le NADH ne sont pas transférés directement à l'oxygène ; ils transitent par la chaîne de transport d'électrons. Cette chaîne est constituée d'une série de molécules, la plupart de nature protéique, insérées dans la membrane interne des mitochondries.

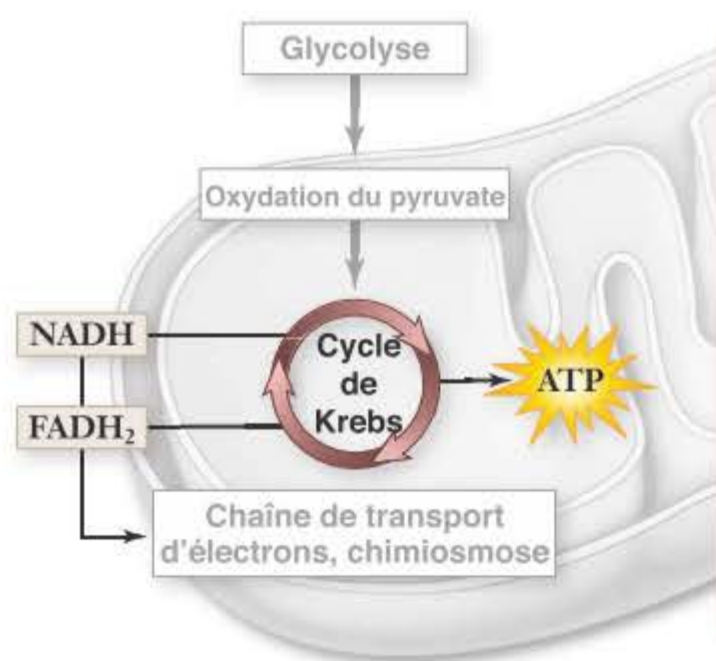
Les électrons sont cédés par le NADH au sommet de la chaîne de transport d'électrons ; au bas de la chaîne, ils aboutissent au dioxygène. Ce dernier se lie alors aux ions hydrogène pour former de l'eau. À chaque étape de la chaîne, les électrons passent sur des transporteurs légèrement plus électronégatifs et leur position change légèrement. Les électrons *descendent* donc le long d'un gradient d'énergie.

Au total, le processus de transfert d'électrons libère 222 kJ/mol (soit 53 kcal/mol) en conditions normales. Le transfert des électrons le long de cette chaîne permet la récupération graduelle de l'énergie. On verra plus loin comment cette énergie est mise en œuvre pour produire de l'ATP.

Synthèse 7.4

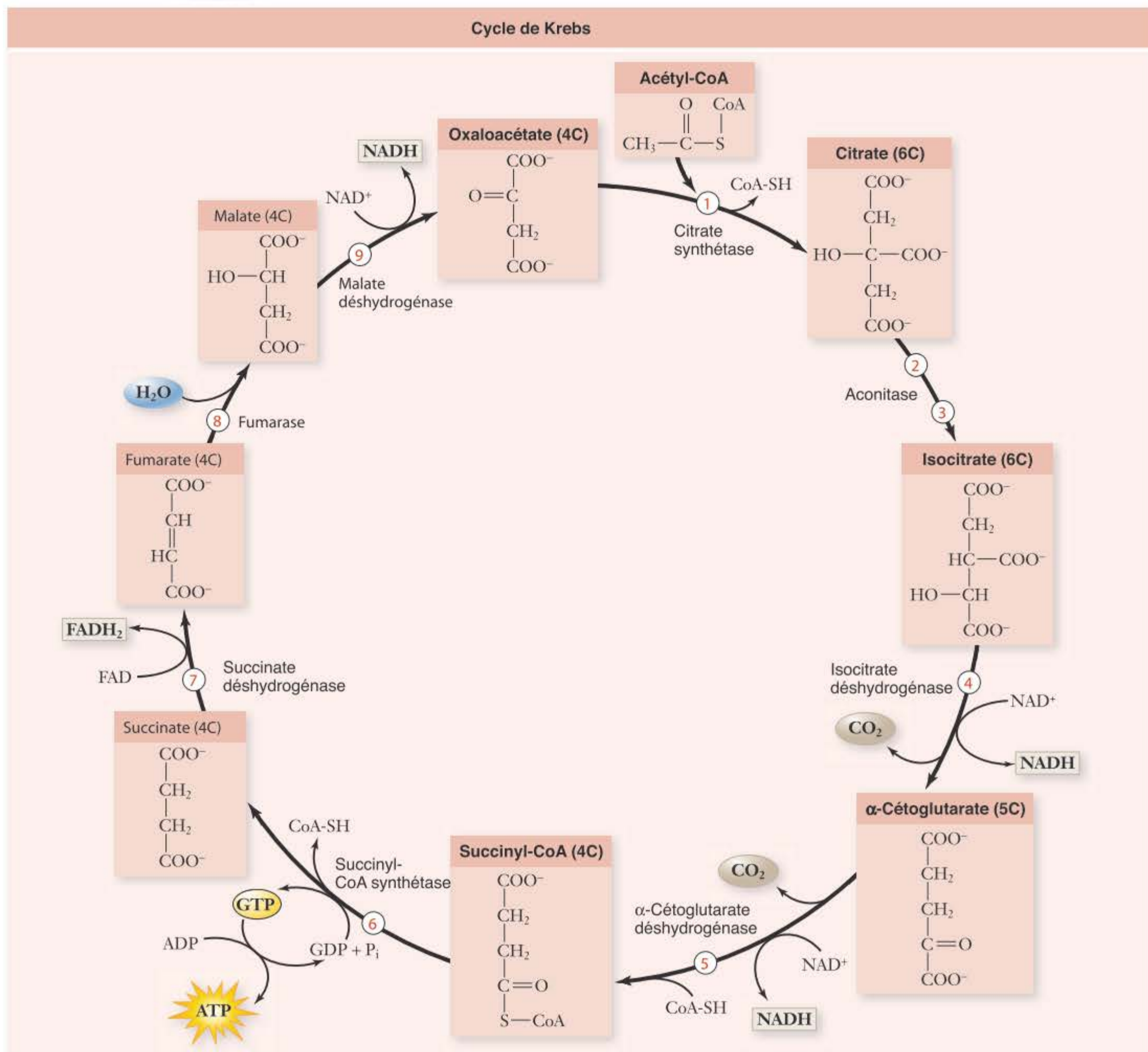
Le cycle de Krebs complète l'oxydation du glucose entamée dans la glycolyse. Lors de la première étape, un acétyl-CoA est ajouté à un oxaloacétate, donnant du citrate. Dans la deuxième étape, cinq réactions produisent du succinate, deux NADH et un ATP. Enfin, trois réactions supplémentaires régénèrent l'oxaloacétate à partir du succinate, ce qui produit encore un NADH ainsi qu'un FADH_2 .

- Qu'advient-il des électrons extraits du glucose lors du cycle de Krebs ?



1. Réaction 1: condensation
- 2-3. Réactions 2 et 3: isomérisation
4. Réaction 4: première oxydation
5. Réaction 5: deuxième oxydation
6. Réaction 6: phosphorylation liée au substrat
7. Réaction 7: troisième oxydation
- 8-9. Réactions 8 et 9: régénération de l'oxaloacétate et quatrième oxydation

Figure 7.11 Le cycle de Krebs. Cette séquence de réactions se réalise dans la matrice de la mitochondrie. La dégradation complète d'une molécule de glucose requiert que les deux molécules d'acétyl-CoA produites par l'oxydation du pyruvate issu de la glycolyse soient entraînées dans le cycle de Krebs. Suivre les différents carbones au cours du cycle, en notant les modifications qui ont lieu dans les squelettes carbonés des molécules.



Chaîne de transport d'électrons et chimiosmose

Objectifs

1. Décrire la structure et la fonction de la chaîne de transport d'électrons
2. Schématiser la manière dont le gradient de protons connecte transport d'électrons et synthèse d'ATP

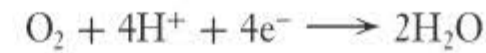
Les molécules de NADH et de FADH₂ formées au cours de la respiration aérobie contiennent chacune une paire d'électrons fournis lors de la réduction du NAD⁺ et du FAD. Les molécules de NADH et de FADH₂ fournissent leurs électrons à la membrane mitochondriale interne, où ils sont transférés à une série de protéines membranaires appelées collectivement *chaîne de transport d'électrons*.

La chaîne de transport d'électrons produit un gradient de protons

La première des protéines acceptrices d'électrons est une enzyme membranaire complexe, la **NADH déshydrogénase**. Un transporteur dénommé *ubiquinone* transfère alors les électrons à un complexe protéine-cytochrome appelé *complexe bc₁*. Chaque complexe de la chaîne fonc-

tionne comme pompe à protons, forçant un proton à traverser la membrane et à se retrouver dans l'espace intermembranaire (figure 7.12a).

Les électrons sont ensuite pris en charge par un autre transporteur, le *cytochrome c*, qui les cède au complexe de la cytochrome oxydase. Ce dernier emploie quatre électrons pour réduire une molécule de dioxygène. Chacun des atomes d'oxygène se combine enfin avec deux protons en formant de l'eau :



Alors que c'est à la NADH déshydrogénase que le NADH cède ses électrons, le FADH₂, qui est fixé de manière permanente à la membrane interne de la mitochondrie, fournit ses électrons à l'ubiquinone, également située dans la membrane. Les électrons du FADH₂ « sautent » donc la première étape de la chaîne de transport.

C'est la disponibilité en abondance d'un accepteur d'électrons fort, l'oxygène, qui rend possible la respiration oxydative. Comme on le verra au chapitre 8, la chaîne de transport d'électrons utilisée dans la respiration aérobie est similaire à celle qui intervient dans le mécanisme de la photosynthèse, qui libère de l'oxygène ; elle pourrait bien avoir évolué à partir de cette dernière.

Le transport d'électrons alimente les pompes à proton dans la membrane interne

Dans les cellules eucaryotes la respiration a lieu dans les mitochondries, organites présents dans presque toutes leurs cellules. La matrice (le compartiment interne) de la mitochondrie contient les enzymes responsables des réactions du cycle de Krebs. Comme signalé plus haut (section 7.1),

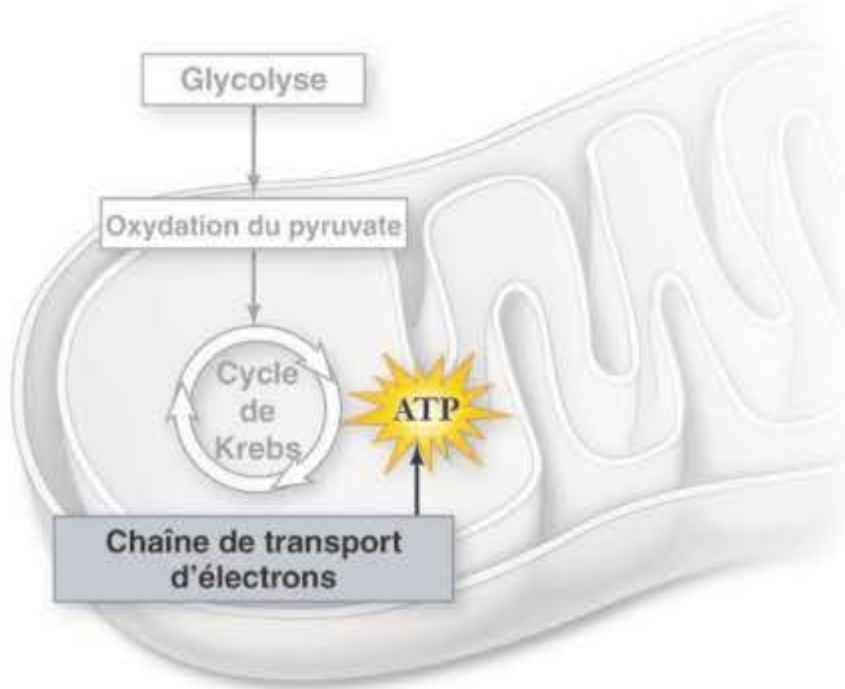
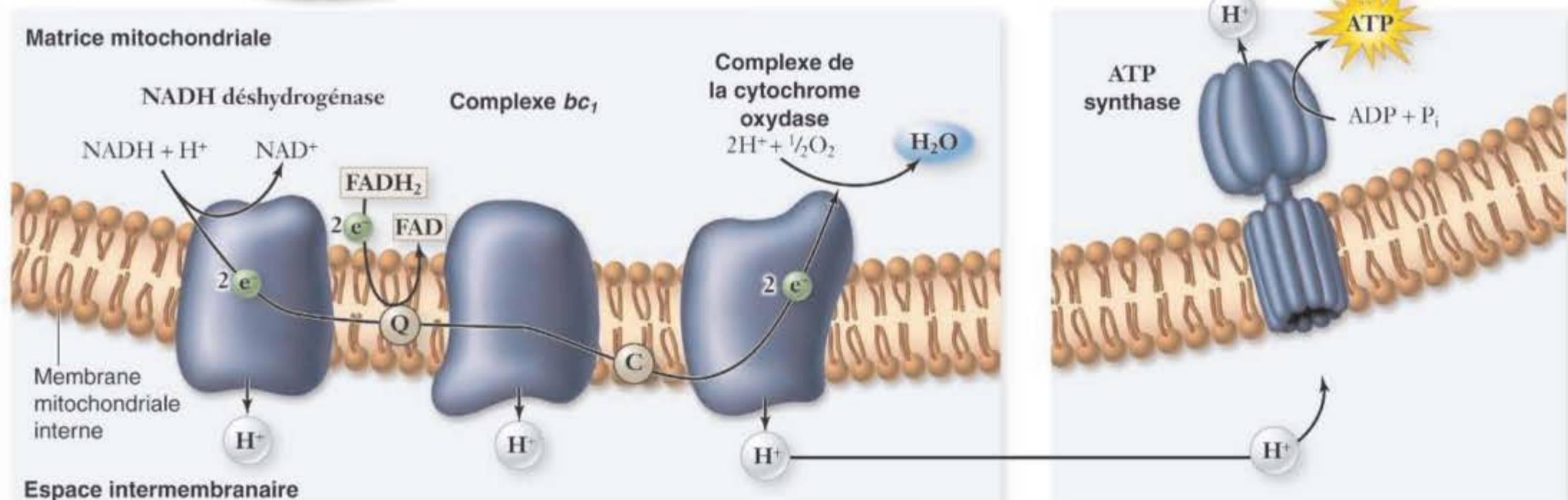


Figure 7.12 Chaîne de transport d'électrons et chimiosmose.

a. Des électrons énergétiques provenant de molécules catabolisées sont transportés par des transporteurs d'électrons mobiles (l'ubiquinone, représentée par Q, et le cytochrome c, représenté par C), entre trois complexes protéiques membranaires. Ces trois complexes utilisent une fraction de l'énergie des électrons pour pomper des protons depuis la matrice jusqu'à l'espace intermembranaire. Les électrons sont finalement cédés au dioxygène avec lequel ils forment de l'eau. **b.** Ceci crée un gradient de concentration de protons de part et d'autre de la membrane interne. Ce gradient électrochimique est la forme d'énergie potentielle utilisée par l'ATP synthase, enzyme qui couple le retour des protons dans la matrice à la phosphorylation de l'ADP en ATP.



a. La chaîne de transport d'électrons

b. Chimiosmose

des protons (H^+) sont produits lors du transfert des électrons au NAD^+ . Lorsque les électrons prélevés par la respiration circulent le long de la chaîne, l'énergie qu'ils libèrent permet le transport des protons hors de la matrice, ces protons se retrouvant dès lors dans le compartiment externe, encore appelé espace intermembranaire.

Ce sont en fait trois protéines transmembranaires de la membrane mitochondriale interne qui assurent le transport des protons (voir figure 7.12a). Le flux d'électrons excités induit une modification de forme de ces pompes protéiques, modification qui provoque le passage des protons à travers la membrane. Les électrons apportés par le $NADH$ activent les trois pompes successivement, ceux qui sont fournis par le $FADH_2$ n'activent que les deux dernières étant donné le site de leur introduction dans la chaîne. C'est ainsi qu'un gradient de protons est formé entre l'espace intermembranaire et la matrice.

La chimiosmose utilise le gradient électrochimique pour produire de l'ATP

Puisque la matrice mitochondriale est négative par rapport à l'espace intermembranaire les protons, chargés positivement, sont attirés vers la

matrice. La concentration plus élevée des protons tend aussi à les renvoyer dans la matrice par diffusion mais, puisque les membranes sont relativement imperméables aux ions, cette diffusion est très lente. C'est en passant par l'ATP synthase que la plupart des protons rejoignent la matrice ; l'ATP synthase utilise l'énergie du gradient pour catalyser la synthèse d'ATP à partir d'ADP et de P_i . Étant donné que la production d'ATP est actionnée par une force de diffusion similaire à l'osmose, le processus est appelé chimiosmose (figure 7.12b).

L'ATP nouvellement formé est transporté par diffusion facilitée dans les diverses régions de la cellule où se trouvent des enzymes requérant de l'énergie pour effectuer des réactions endergoniques.

Ce mécanisme chimiosmotique couplant transport d'électrons et synthèse d'ATP fut très controversé lorsqu'il fut proposé ; les résultats expérimentaux tendant à confirmer l'hypothèse se sont cependant accumulés au cours du temps (figure 7.13).

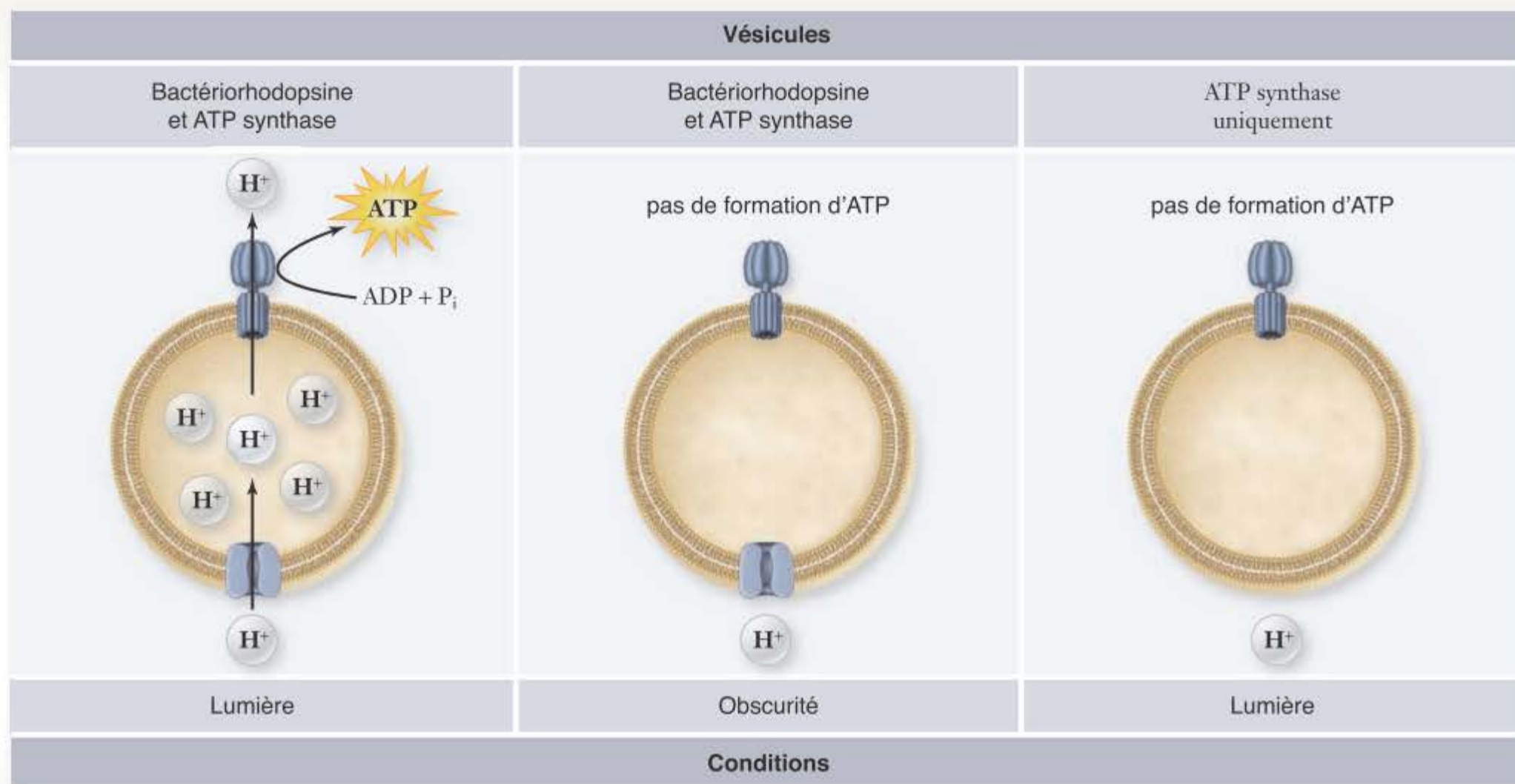
L'énergie libérée par les réactions de la respiration aérobie actionne en fin de compte les pompes à protons qui produisent le gradient de protons. C'est ce dernier qui fournit l'énergie nécessaire à la synthèse d'ATP. La figure 7.14 résume le processus dans son ensemble.

DÉMARCHE SCIENTIFIQUE

Hypothèse: l'enzyme ATP synthase utilise un gradient de protons pour obtenir l'énergie nécessaire à la réaction de phosphorylation.

Prédiction: un gradient de protons formé par la pompe bactériorhodopsine assurerait la phosphorylation à la lumière mais pas à l'obscurité.

Test: on fabrique des vésicules artificielles faites de bactériorhodopsine et d'ATP synthase ou uniquement d'ATP synthase. On teste la production d'ATP lorsqu'elles sont éclairées.



Résultat: les vésicules faites de bactériorhodopsine et d'ATP synthase synthétisent de l'ATP à la lumière mais pas à l'obscurité ; les vésicules ne contenant que de l'ATP synthase ne synthétisent pas d'ATP à la lumière.

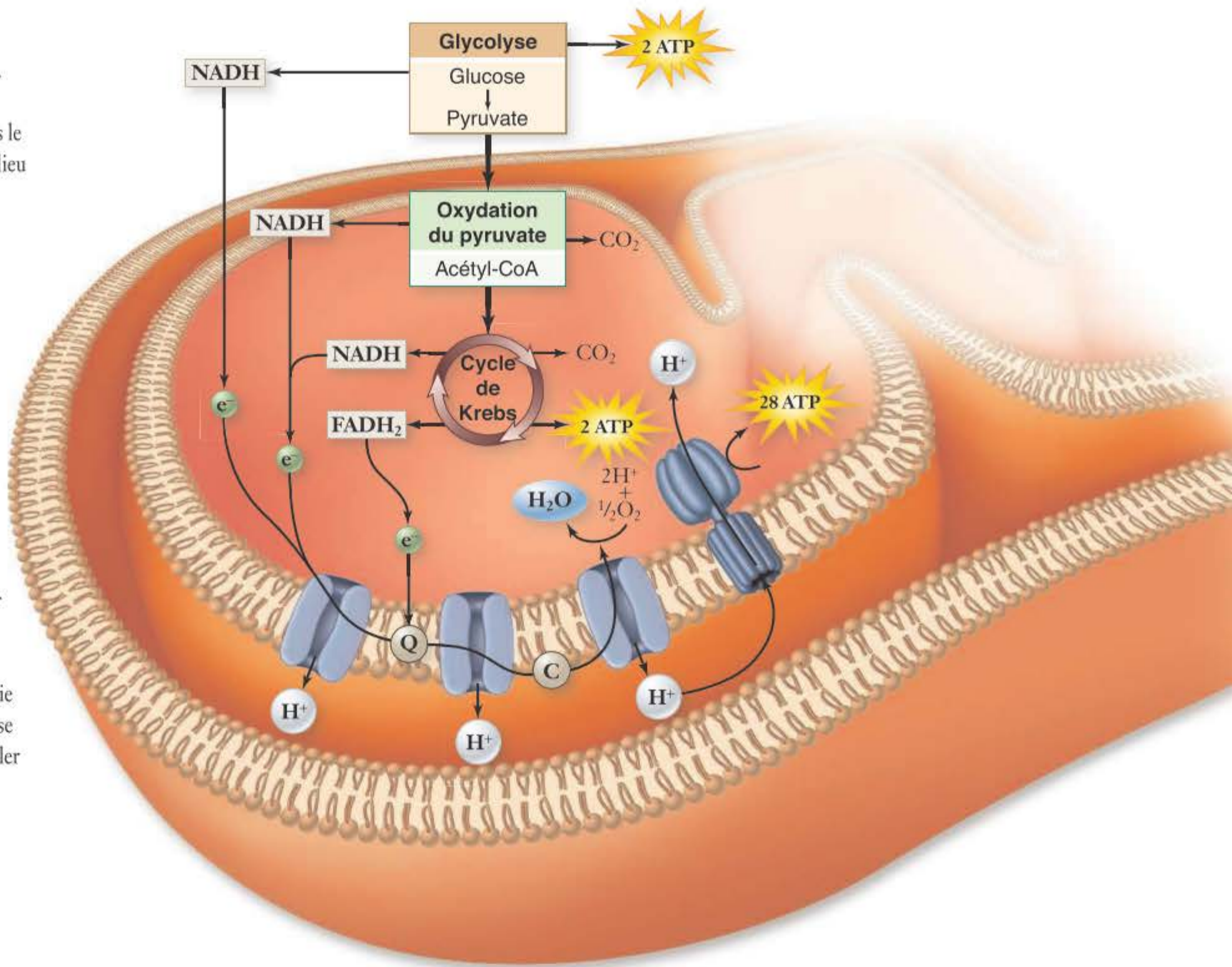
Conclusion: l'ATP synthase peut utiliser l'énergie d'un gradient de protons.

Expériences complémentaires: Quels autres témoins seraient-ils appropriés pour ce type d'expérience ? Pourquoi cette expérience constitue-t-elle un meilleur test de l'hypothèse chimiosmotique que l'expérience du bain acide de Jagendorf présentée au chapitre 8 (voir figure 8.16) ?

Figure 13 Démonstration de la synthèse chimiosmotique d'ATP par l'ATPase.

Figure 7.14 Respiration aérobie dans la mitochondrie.

L'ensemble du processus de respiration aérobie est illustré dans le contexte cellulaire. La glycolyse a lieu dans le cytosol ; le pyruvate et le NADH produits entrent dans la mitochondrie. Le pyruvate y est oxydé et le groupe acétyle ainsi produit alimente le cycle de Krebs pour terminer les réactions d'oxydation. Tous les électrons énergétiques collectés lors de l'ensemble des oxydations sont amenés à la chaîne de transport d'électrons par le NADH et le FADH₂. La chaîne de transport utilise l'énergie libérée lors du passage des électrons pour pomper des protons à travers la membrane interne. Ceci crée un gradient électrochimique détenteur d'énergie potentielle. L'enzyme ATP synthase utilise ce gradient pour phosphoryler l'ADP en ATP.



L'ATP synthase est un moteur rotatif moléculaire

La synthèse d'ATP par l'ATP synthase fait appel à un mécanisme moléculaire fascinant (figure 7.15). Sur le plan structural, l'enzyme présente une portion insérée dans la membrane et un court pédoncule qui connecte la partie liée à la membrane à la partie en forme de bouton, en charge de la catalyse. On peut dissocier ce complexe en deux portions : le complexe F₀, lié à la membrane, et le complexe F₁, constitué de l'axe et du bouton et responsable de l'activité enzymatique.

Le complexe F₀ comporte un canal par lequel les protons traversent la membrane en fonction de leur gradient de concentration. Le passage des protons déclenche un mouvement de rotation du pédoncule et d'une partie du complexe F₀ par rapport au bouton. L'énergie mécanique de cette rotation est mise à profit pour changer la conformation du domaine catalytique du complexe F₁.

C'est donc un micromoteur rotatif mû par un gradient de protons qui assure la synthèse d'ATP. Le flux de protons est comparable au flux d'eau dans une centrale hydroélectrique. De même que le flux d'eau entraîné par la gravité provoque la rotation de la turbine et génère du courant électrique, le gradient de protons fournit l'énergie responsable de la rotation du générateur d'ATP synthase.

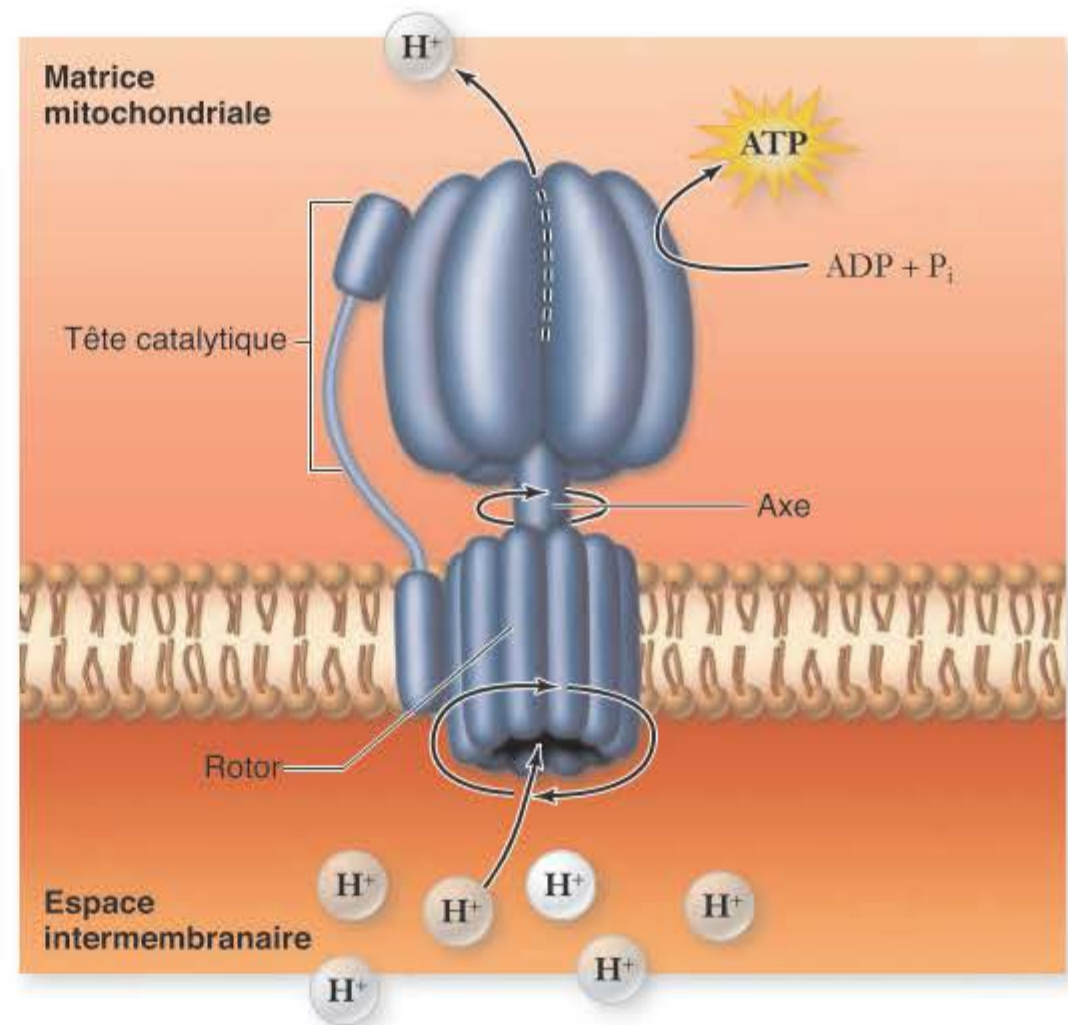


Figure 7.15 Le moteur rotatif de l'ATP. Des protons traversent la membrane en suivant leur gradient de concentration. L'énergie libérée provoque la rotation du rotor et de son axe. Cette énergie mécanique modifie la conformation de l'ATP synthase, entraînant la formation d'ATP.

Synthèse 7.5

La chaîne de transport d'électrons reçoit des électrons de NAD et de FADH₂ et les transmet par étapes à l'oxygène. Les complexes protéiques de la chaîne, situés dans la membrane interne de la mitochondrie, utilisent l'énergie fournie lors du transfert des électrons pour pomper des protons à travers la membrane, créant ainsi un gradient électrochimique. L'enzyme ATP synthase utilise ce gradient pour alimenter la réaction endergonique de phosphorylation de l'ADP en ATP.

- Comment la synthèse d'ATP serait-elle affectée par un petit trou percé dans la membrane externe de la mitochondrie ?

7.6 Rendement énergétique de la respiration aérobie

Objectif

1. Calculer le nombre de molécules d'ATP produites par respiration aérobie

Quelle quantité d'énergie métabolique sous forme d'ATP une cellule retire-t-elle de la dégradation aérobie du glucose ? Cette question apparemment simple a fait l'objet de controverses parmi les biochimistes.

Le rendement théorique pour les eucaryotes est de 30 molécules d'ATP par molécule de glucose

Le nombre de molécules d'ATP que l'ATP synthase produit par molécule de glucose dépend du nombre de protons transportés à travers la membrane interne et du nombre de protons nécessaires à la synthèse d'un ATP. Par NADH et par FADH₂ les protons transportés de la

matrice à l'espace intermembranaire sont au nombre de 10 et 6 respectivement. La synthèse d'un ATP requiert 4 H⁺ et les 10 H⁺ fournis par NADH permettent donc la synthèse de 2,5 ATP, tandis que les 6 H⁺ fournis par FADH₂ permettent la synthèse de 1,5 ATP.

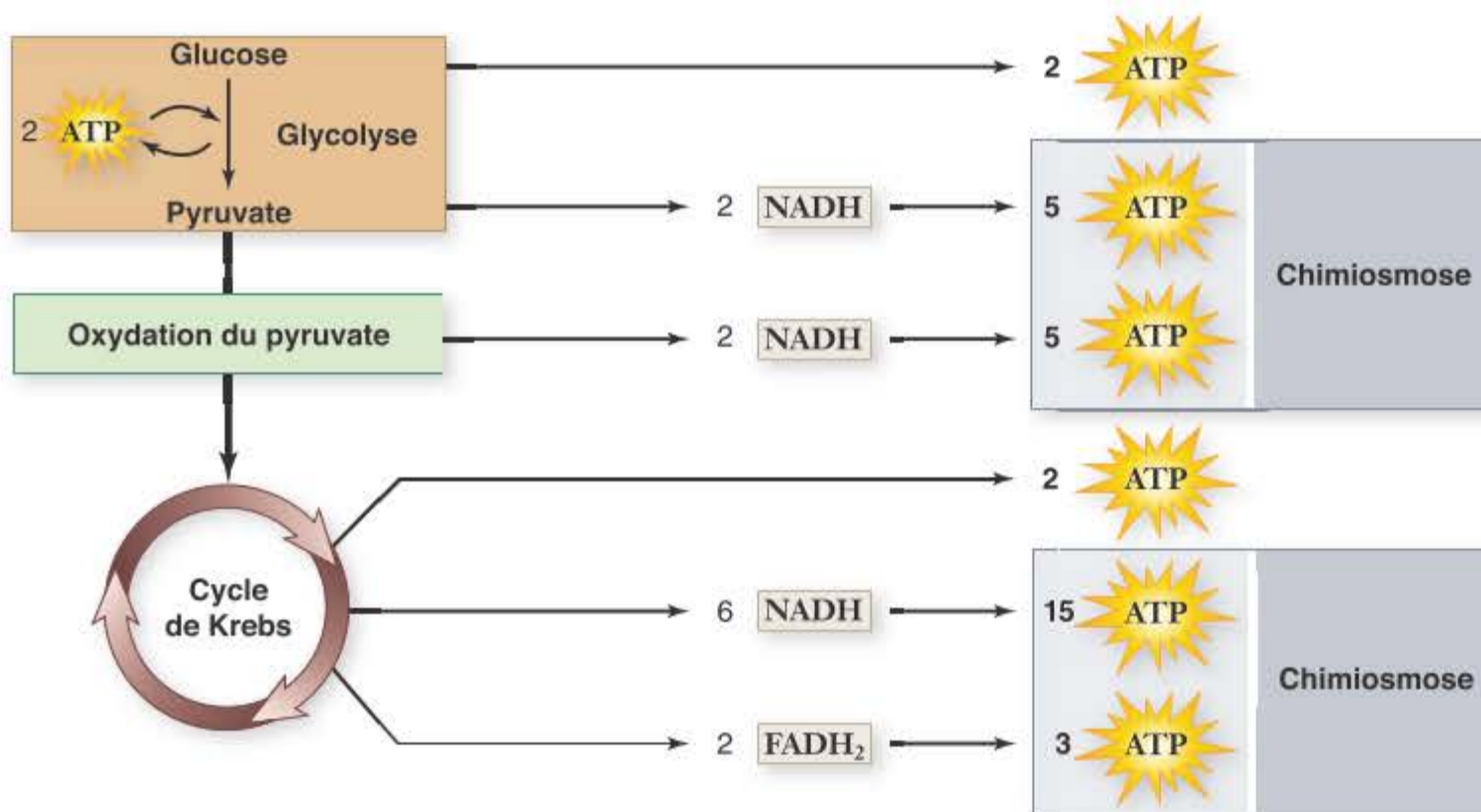
Pour terminer le décompte : l'oxydation du glucose en pyruvate dans la glycolyse fournit 2 ATP par phosphorylation liée au substrat et $2 \times 2,5 = 5$ ATP à partir de NADH. Enfin, le cycle de Krebs produit 2 ATP par phosphorylation liée au substrat, $6 \times 2,5 = 15$ ATP à partir de NADH et $2 \times 1,5 = 3$ ATP à partir de FADH₂. La respiration d'une molécule de glucose produit donc au total 32 ATP (figure 7.16).

Ce total est valable en ce qui concerne les bactéries mais non pour les eucaryotes, étant donné que le NADH produit dans le cytosol par la glycolyse doit être introduit dans une mitochondrie par transport actif, ce qui coûte un ATP par NADH transporté. Le rendement chez les eucaryotes est donc de 30 ATP.

Le calcul des rapports P/O a changé au cours du temps

La quantité d'ATP synthétisée par molécule d'O₂ réduite est dénommée rapport phosphate/ oxygène (P/O). Tant le calcul théorique que les mesures directes de ce rapport ont fait l'objet de contestations. Lors des premiers calculs théoriques, on ne disposait pas d'une connaissance détaillée de la chaîne respiratoire ni du mécanisme de couplage du transport d'électrons avec la synthèse d'ATP. Puisqu'il y a trois sites de réactions rédox pour le NADH et deux pour le FADH₂, on admettait que trois ATP étaient produits par NADH et deux par FADH₂. On sait actuellement que cette estimation était simpliste.

Le mode de calcul changea lorsqu'on comprit que c'est un gradient de protons qui lie transport d'électrons et synthèse d'ATP. Il faut connaître le nombre de protons pompés lors du transport d'électrons : 10 par NADH, 6 par FADH₂. Il faut également connaître le nombre de protons nécessaires pour produire un ATP. Puisque l'ATP synthase est un moteur rotatif, le calcul dépend du nombre de sites de fixation de l'ATP et du nombre de protons nécessaires à la rotation. On sait que l'ATP synthase a trois sites de fixation de l'ATP ; si 12 protons sont utilisés pour une rotation, on obtient la valeur de 4 protons par ATP utilisé dans le calcul précédent. La mesure expérimentale du rapport P/O a été problématique mais semble ne pas être supérieure à 2,5.



Rendement net en ATP : 38
(36 chez les eucaryotes)

Figure 7.16 Rendement théorique en ATP. Le rendement théorique en ATP de la dégradation du glucose par respiration aérobie est de 32 molécules. Chez les eucaryotes, ce rendement est limité à 30 ATP parce qu'un ATP est consommé pour amener dans la mitochondrie chacun des NADH produits par la glycolyse dans le cytosol.

On peut par ailleurs calculer avec quelle efficacité la respiration capte, sous forme d'ATP, l'énergie libre fournie par l'oxydation du glucose, soit 686 kcal/mol. Sachant que l'énergie libre stockée dans l'ATP est de 7,3 kcal/mol, une cellule eucaryote stocke environ $(7,3 \times 30)/686$ soit 32 % de l'énergie disponible du glucose. (Pour comparaison, une voiture ne convertit en énergie utile qu'environ 25 % de l'énergie contenue dans le carburant).

Le rendement énergétique élevé de la respiration aérobie fut un facteur-clé de l'évolution des organismes hétérotrophes ; ceux-ci devinrent en effet plus efficaces dans l'extraction de l'énergie contenue dans les molécules produites par d'autres organismes. Pour autant que certains organismes captent de l'énergie par photosynthèse, d'autres organismes peuvent exister en se nourrissant des premiers.

Synthèse 7.6

Le parcours d'électrons le long de la chaîne de transport produit environ 2,5 ATP par NADH et 1,5 ATP par $FADH_2$. Si on y ajoute l'ATP généré par phosphorylation liée au substrat, on atteint un rendement maximum de 32 ATP par molécule de glucose oxydée. Chaque NADH produit dans le cytosol des cellules eucaryotes ne fournit cependant que deux ATP car le transfert d'un NADH dans la mitochondrie consomme un ATP. Le rendement théorique chez les eucaryotes est donc de 30 ATP par molécule de glucose.

- Comment la chimiosmose permet-elle au rapport ATP/NADH d'être un nombre non entier ?

7.7 Régulation de la respiration aérobie

Objectif

1. Comprendre les points de contrôle de la respiration cellulaire

Lorsque des cellules disposent d'ATP en abondance, les réactions de la glycolyse, du cycle de Krebs et de la dégradation des acides gras sont inhibées, ce qui ralentit la production d'ATP. La régulation de ces voies métaboliques est un exemple de rétroaction négative. Inversement, lorsque la concentration en ATP est faible, l'ADP est en concentration élevée, ce qui active les enzymes de ces voies cataboliques et stimule donc la synthèse d'ATP.

Le contrôle du catabolisme du glucose s'exerce en deux points de la voie catabolique, l'un au niveau de la glycolyse, l'autre à l'entrée du cycle de Krebs (figure 7.17). Au niveau de la glycolyse, le point de contrôle est l'enzyme phosphofructokinase, responsable de la transformation du fructose phosphate en fructose bisphosphate. Il s'agit de la première réaction difficilement réversible de la glycolyse, qui force donc le substrat à s'engager dans cette séquence catabolique. L'ATP lui-même est un inhibiteur allostérique (voir chapitre 6) de la phosphofructokinase, de même que le citrate, intermédiaire du cycle de Krebs. Des niveaux élevés d'ATP ou de citrate inhibent la phosphofructokinase. Il en résulte

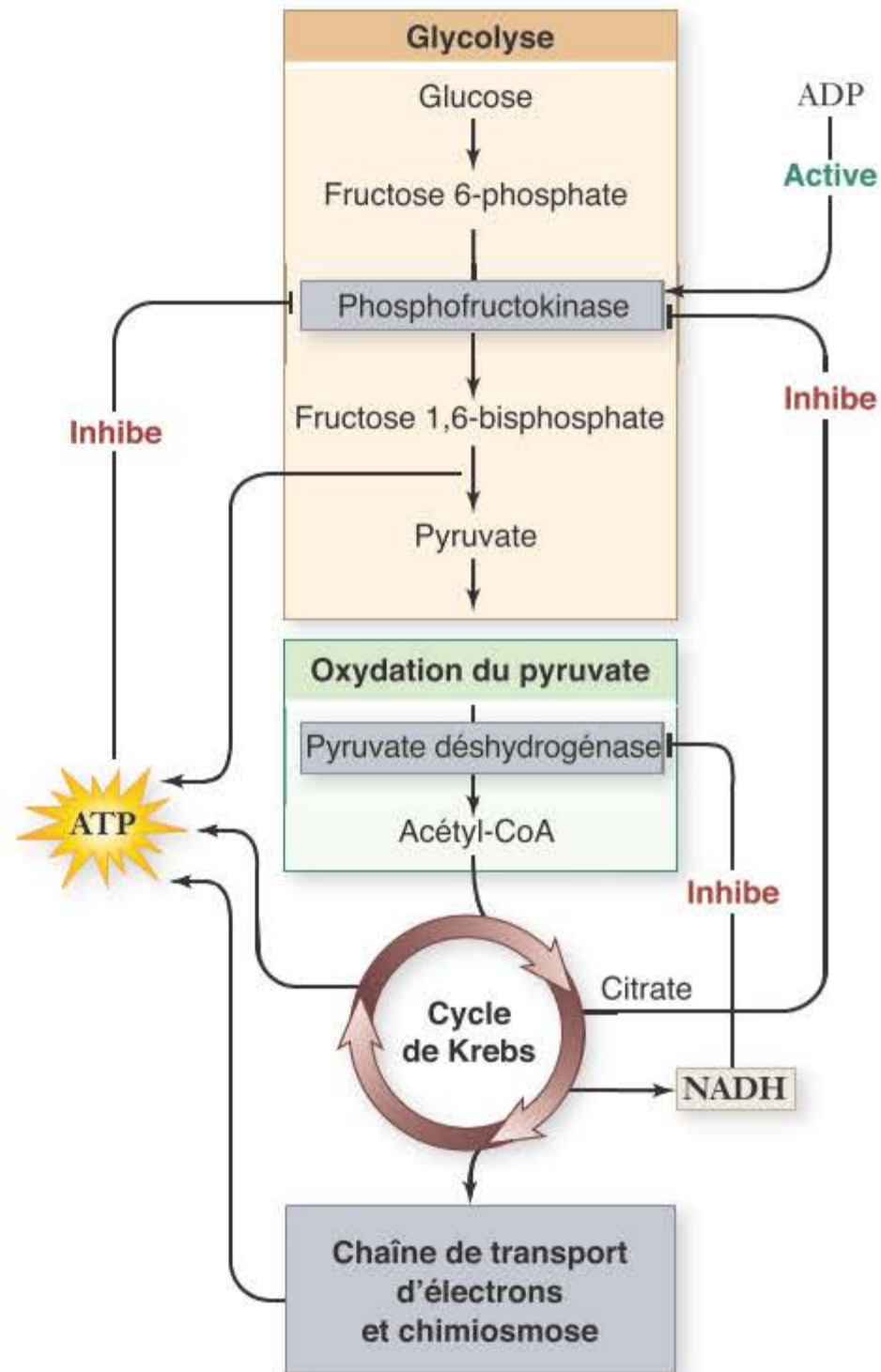


Figure 7.17 Contrôle du catabolisme du glucose. Les concentrations relatives en ADP et en ATP ainsi qu'en NADH et en citrate, intermédiaires-clés, contrôlent la voie catabolique en deux sites cruciaux : les réactions irréversibles de la glycolyse et du cycle de Krebs.

que quand il y a excès d'ATP dans la cellule, ou quand le cycle de Krebs produit plus de citrate qu'il n'en consomme, la glycolyse est freinée.

Le principal point de contrôle dans l'oxydation du pyruvate se situe au niveau de l'enzyme pyruvate déshydrogénase, qui transforme le pyruvate en acétyl-CoA. Cette enzyme est inhibée par de fortes concentrations en NADH, produit important du cycle de Krebs.

Un autre point de contrôle dans le cycle de Krebs est l'enzyme citrate synthétase, qui catalyse la première de ses réactions, la conversion de l'oxaloacétate et de l'acétyl-CoA en citrate. Des teneurs élevées en ATP inhibent la citrate synthétase (de même que la pyruvate déshydrogénase et deux autres enzymes du cycle de Krebs), ce qui ralentit cette voie catabolique.

Synthèse 7.7

La respiration est régulée par la concentration de la cellule en ATP et par celle d'intermédiaires-clés de cette voie métabolique. Au niveau de la glycolyse le point de contrôle est l'enzyme phosphofructokinase, qui est inhibée par l'ATP ainsi que par le citrate. Le principal point de contrôle de l'oxydation du pyruvate est la pyruvate déshydrogénase, inhibée par le NADH.

- Comment la rétroaction négative assure-t-elle une production économe d'ATP ?

7.8 L'oxydation sans O₂

Objectifs

1. Comparer respirations aérobie et anaérobie
2. Distinguer fermentation et respiration anaérobie

En présence de dioxygène, les cellules utilisent celui-ci pour produire une quantité importante d'ATP, mais même en absence de dioxygène pour accepter les électrons, certains organismes sont capables de respirer, de manière **anaérobie**, en utilisant des molécules inorganiques comme accepteurs finals de la chaîne de transport d'électrons.

Plusieurs procaryotes utilisent des sulfates, du soufre, des nitrates, du dioxyde de carbone ou des métaux inorganiques au lieu de dioxygène (figure 7.18). L'énergie libre obtenue en utilisant ces molécules comme accepteurs finals n'est pas aussi élevée que celle récupérée en présence de dioxygène, dont l'affinité pour les électrons est plus élevée que la leur ; la quantité d'ATP produite est donc moindre, mais il s'agit toujours d'un processus de respiration et non de fermentation. On mentionnera ici l'utilisation du CO₂ et des sulfates, tandis que la figure 7.18 illustre un cas d'utilisation du soufre.

Les méthanogènes utilisent le dioxyde de carbone

Les méthanogènes sont des archées qui utilisent le dioxyde de carbone (CO₂) comme accepteur d'électrons, réduisant celui-ci en méthane (CH₄) ; les hydrogènes nécessaires proviennent du dihydrogène ou de molécules organiques produites par d'autres organismes. On trouve des

méthanogènes dans divers environnements, entre autres dans le sol et dans le tractus digestif des ruminants comme les bovins.

Les bactéries réductrices de sulfate utilisent des sulfates

Il existe des traces d'un second type de respiration anaérobie, réalisée par des procaryotes primitifs, dans des roches âgées de 2,7 milliards d'années, connues sous le nom «formation de fer de la rivière Woman». La matière organique contenue dans ces roches est enrichie en ³²S, isotope léger du soufre, par rapport au ³⁴S. Si on ne connaît pas de processus géochimique produisant un tel enrichissement, il en existe par contre un d'origine biologique, la réduction des sulfates, encore réalisée aujourd'hui par certains procaryotes.

Dans la respiration basée sur les sulfates, le procaryote dérive l'énergie provenant de la réduction de sulfates inorganiques (SO₄²⁻) en sulfure d'hydrogène (H₂S). Les atomes d'hydrogène impliqués proviennent de molécules organiques produites par d'autres organismes ou du dihydrogène. Ces procaryotes effectuent donc une opération semblable à celle des méthanogènes, sauf qu'ils emploient SO₄²⁻ au lieu de CO₂ comme agent oxydant (c'est-à-dire comme accepteur d'électrons).

Les réducteurs de sulfate ont posé les jalons pour l'évolution de la photosynthèse, créant un environnement riche en H₂S. On verra au chapitre 8 que la première forme de photosynthèse utilisait l'énergie solaire pour prélever les hydrogènes de l'H₂S.

La fermentation utilise des composés organiques comme accepteurs d'électrons

En absence de dioxygène, les cellules qui ne sont pas capables d'utiliser un autre accepteur final d'électrons inorganique pour leur respiration



Figure 7.18 *a.* *Thermoproteus tenax*, procaryote utilisant le soufre natif comme accepteur final d'électrons pour la respiration anaérobie. *b.* *Thermoproteus* est souvent présent dans les sources chaudes riches en soufre, comme celles du parc national de Yellowstone, aux États-Unis, illustrées ici.

dépendent entièrement de la glycolyse pour leur production d'ATP. Dans ces conditions, les atomes d'hydrogène captés dans le glucose par la glycolyse sont cédés à des molécules organiques dans un processus appelé fermentation ; celle-ci recycle le NAD^+ , accepteur d'électrons nécessaire à la glycolyse.

On connaît une douzaine de variantes de fermentation chez les bactéries ; plusieurs d'entre elles font appel au pyruvate ou à un de ses dérivés pour accepter les électrons de NADH . D'autres molécules organiques sont également utilisées, le point important étant que le processus régénère NAD^+ :



La molécule organique réduite est dans de nombreux cas un acide organique (acide acétique, butyrique, propionique, lactique...) ou un alcool.

La fermentation alcoolique

On ne trouve que quelques types de fermentations parmi les organismes eucaryotes. L'une d'elles, réalisée entre autres par les levures, utilise le pyruvate, produit final de la glycolyse, comme accepteur des électrons du NADH .

Une enzyme des levures libère sous forme de CO_2 le groupe carboxyle du pyruvate, donnant ainsi naissance à une molécule à deux carbones, l'acétaldéhyde. C'est le CO_2 ainsi produit qui provoque le gonflement de la pâte des pains produits à l'aide de levures. L'acétaldéhyde accepte ensuite une paire d'électrons du NADH , ce qui produit du NAD^+ et de l'éthanol (alcool éthylique) (figure 7.19). Ce type de fermentation est de grand intérêt pour nous, puisqu'il est entre autres la source du vin et de la bière. L'éthanol est un produit de déchet de la fermentation, et il est en réalité toxique pour les levures. Dès que sa concentration atteint environ 12 %, l'éthanol tue les levures, ce qui explique que la teneur en alcool des vins fermentés naturellement ne dépasse pas cette valeur.

La fermentation lactique

Lorsque l'apport en dioxygène est insuffisant, la plupart des cellules animales régénèrent le NAD^+ sans décarboxylation. Les cellules musculaires par exemple utilisent une lactate déshydrogénase, enzyme qui transfère les électrons du NADH sur le pyruvate produit par la glycolyse. Cette réaction transforme le pyruvate en lactate et le NADH en NAD^+ (voir figure 7.19), ce qui boucle le cycle métabolique et permet à la glycolyse de se poursuivre tant que du glucose est disponible.

Le lactate (forme ionisée de l'acide lactique) produit est évacué du muscle par le système sanguin, mais si cette élimination n'est pas suffisamment rapide, l'accumulation d'acide lactique interfère avec le fonctionnement du muscle et contribue à la fatigue musculaire.

Synthèse 7.8

Nitrates, sulfates et CO_2 servent d'accepteurs finals d'électrons dans la respiration anaérobie de divers organismes. Des molécules organiques peuvent également accepter les électrons, dans les réactions de fermentation qui régénèrent NAD^+ . Les fermentations produisent divers composés, parmi lesquels l'éthanol, chez les levures, et l'acide lactique, chez les humains.

- Dans quels types d'écosystèmes peut-on s'attendre à trouver de la respiration anaérobie ?

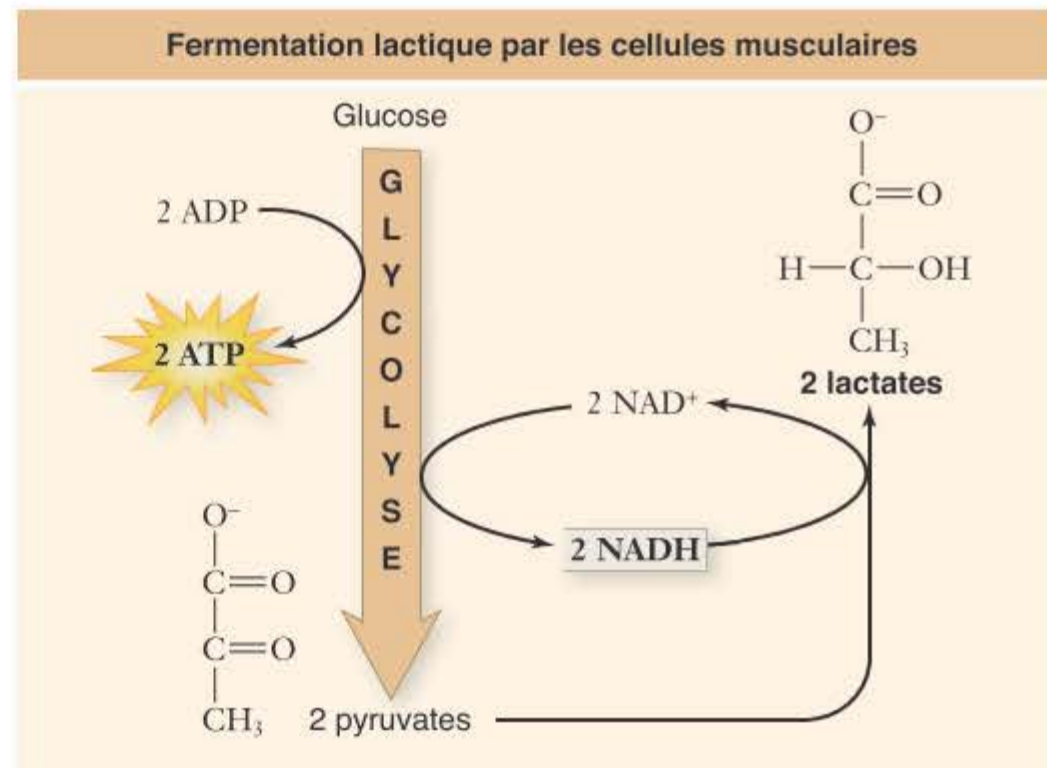
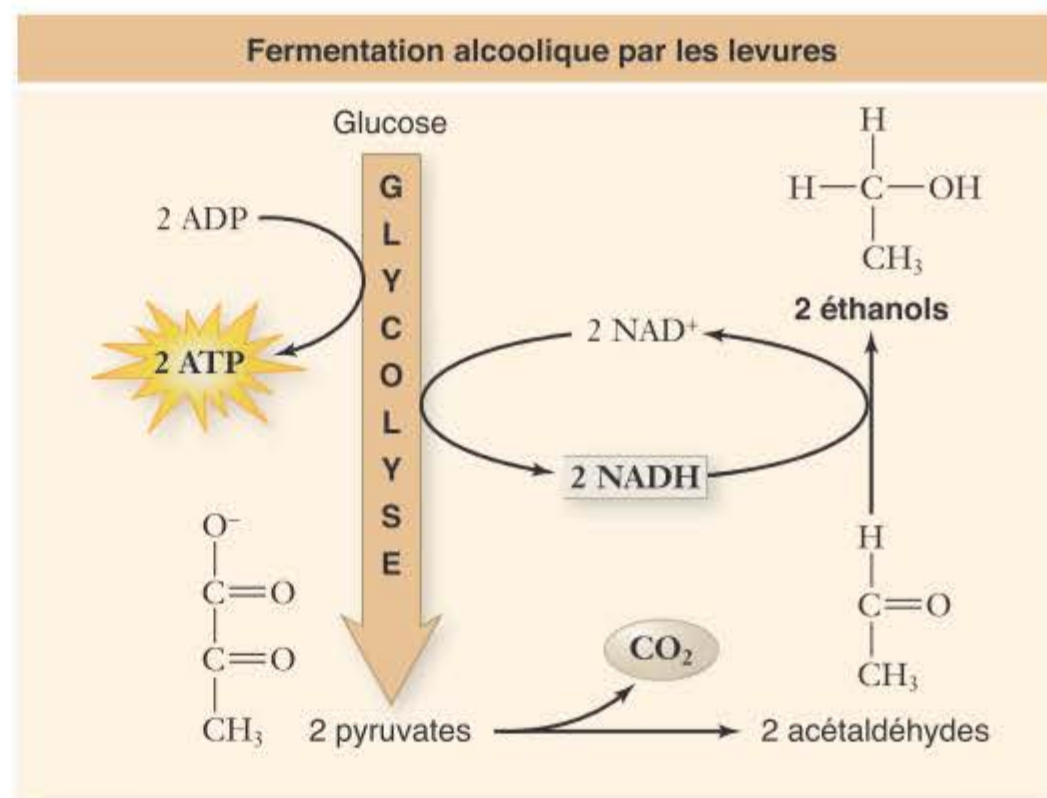


Figure 7.19 Fermentation. Les levures transforment le pyruvate en éthanol. Les cellules musculaires transforment le pyruvate en lactate, moins toxique que l'éthanol. Dans les deux cas, la réduction d'un métabolite du glucose a oxydé NADH en NAD^+ , permettant à la glycolyse de se poursuivre en conditions anaérobies.

7.9 Le catabolisme des protéines et des lipides

Objectifs

1. Identifier les sites d'introduction des protéines et des triglycérides dans le métabolisme énergétique
2. Reconnaître l'importance d'intermédiaires-clés dans le métabolisme

Il a été question jusqu'à présent de la respiration aérobie du glucose, molécule que les organismes obtiennent par digestion de glucides ou par photosynthèse. D'autres molécules organiques, en particulier des protéines et des triglycérides, sont également des sources importantes d'énergie (figure 7.20).

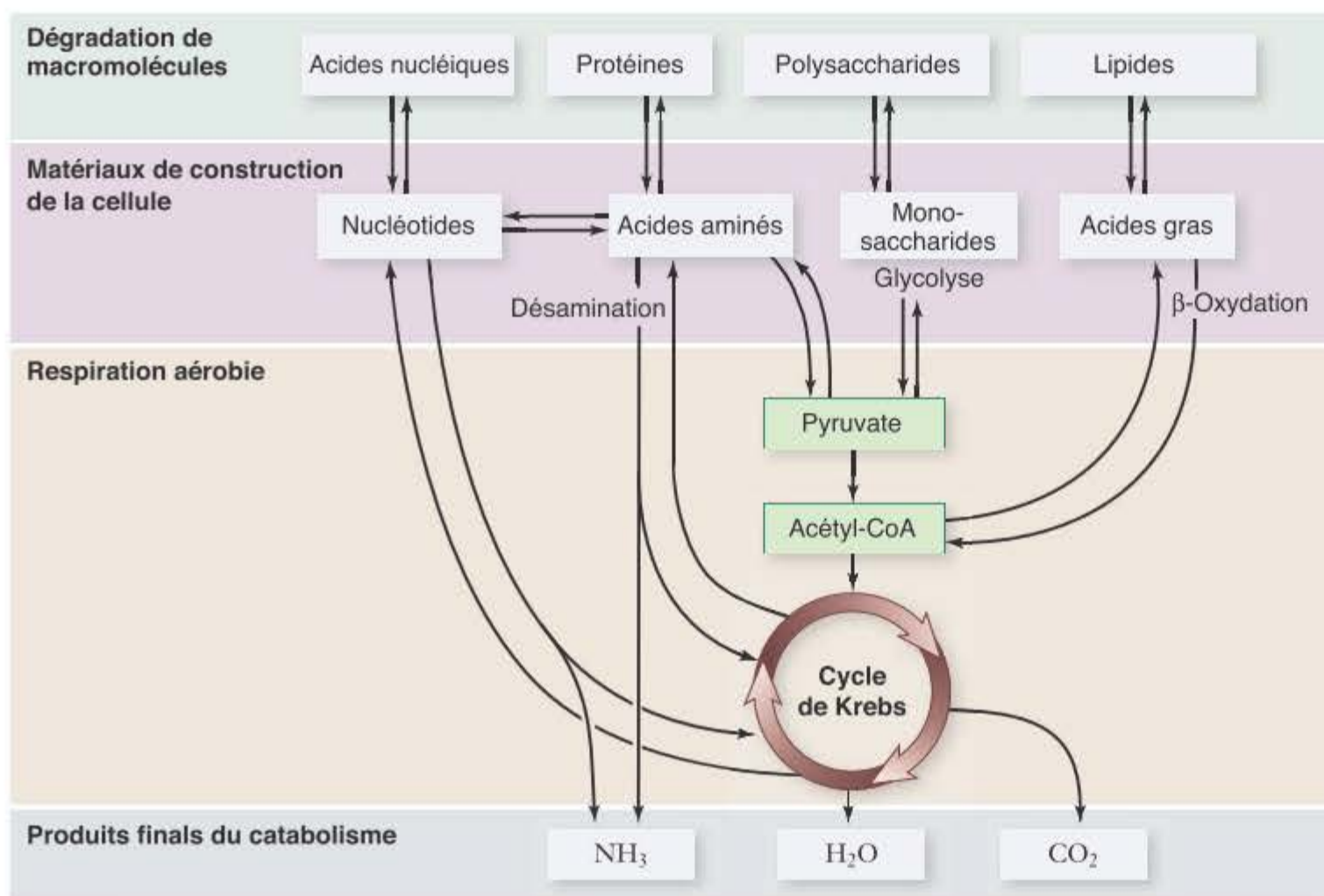


Figure 7.20 Mode d'extraction d'énergie chimique par les cellules. Tous les eucaryotes et de nombreux procaryotes extraient l'énergie de molécules organiques qu'ils oxydent. La première phase de ce processus, qui décompose des macromolécules en leurs constituants, fournit peu d'énergie. La seconde phase, la respiration aérobie, extrait l'énergie principalement sous forme d'électrons énergétiques, tout en produisant de l'eau et de l'anhydride carbonique. Des intermédiaires clés de ces voies sont également utilisés dans des voies de biosynthèse, indiquées par des flèches inversées.

Le catabolisme des protéines enlève les groupes amine

Les protéines sont d'abord décomposées en leurs acides aminés. Le groupe latéral des acides aminés contenant de l'azote (groupe amine) est ensuite libéré dans une réaction appelée **désamination**. Une série de réactions transforme alors la chaîne carbonée restante en une molécule qui intervient dans la glycolyse ou dans le cycle de Krebs. L'alanine par exemple est transformée en pyruvate, le glutamate en α -cétoglutarate (figure 7.21) et l'aspartate en oxaloacétate. Ce sont les réactions de la glycolyse et du cycle de Krebs qui extraient enfin les électrons énergétiques de ces molécules et les mettent en œuvre pour produire de l'ATP.

Le catabolisme des acides gras produit des groupes acétyle pour le cycle de Krebs

Les triglycérides sont scindés en acides gras et glycérol. Les acides gras à longues chaînes comportent typiquement un nombre pair de carbones

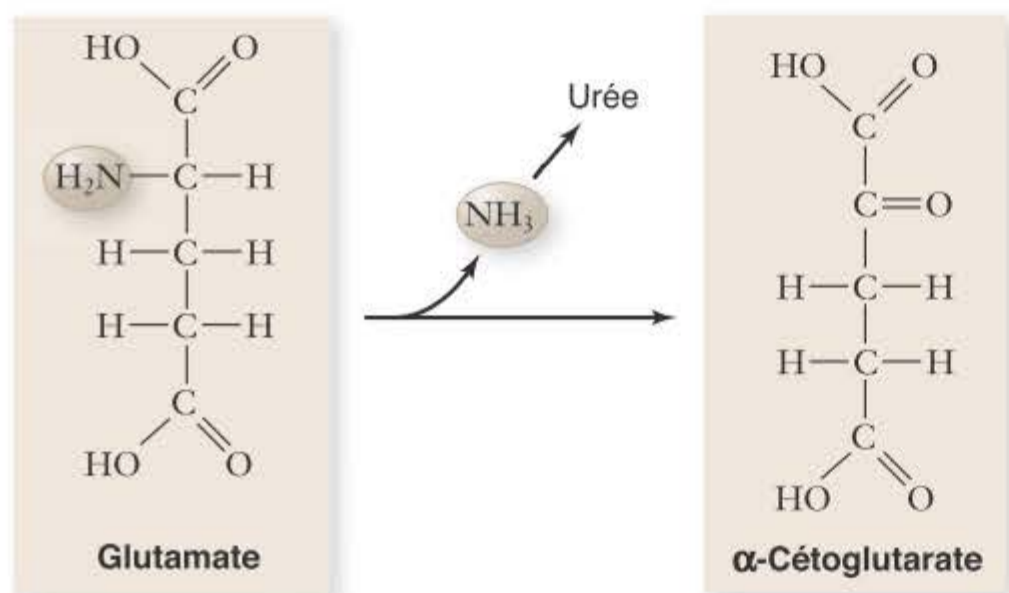


Figure 7.21 Désamination. Après que les protéines ont été décomposées en leurs acides aminés, les groupements amine de ceux-ci leur sont retirés, donnant naissance à des molécules qui seront catabolisées via la glycolyse et le cycle de Krebs. Par perte de son groupe amine, l'acide aminé glutamate, par exemple, est transformé en α -cétoglutarate, un intermédiaire du cycle de Krebs.

et leurs nombreuses liaisons C—H fournissent une riche moisson d'énergie. Les acides gras sont oxydés dans la matrice mitochondriale, où des enzymes libèrent leurs deux carbones terminaux sous forme d'acétyl-CoA, l'opération se répétant jusqu'à conversion de tout l'acide gras en molécules d'acétyl-CoA (figure 7.22). Cette séquence de réactions porte le nom de β -oxydation. L'opération dépend du dioxygène, ce qui explique pourquoi l'exercice aérobie « brûle » les graisses, contrairement à l'exercice anaérobie.

Combien d'ATP le catabolisme des acides gras produit-il ? À titre de comparaison avec la molécule de glucose, à six carbones, qui produit 30 ATP dans les cellules eucaryotes, envisageons le cas d'un acide gras hypothétique à six carbones. Deux séquences de β -oxydation convertiraient cet acide gras en trois molécules d'acétyl-CoA. Chacune des séquences produit une molécule de NADH et une molécule de FADH₂, qui, à elles deux, fourniront quatre molécules d'ATP (en se basant sur 2,5 ATP par NADH et 1,5 ATP par FADH₂).

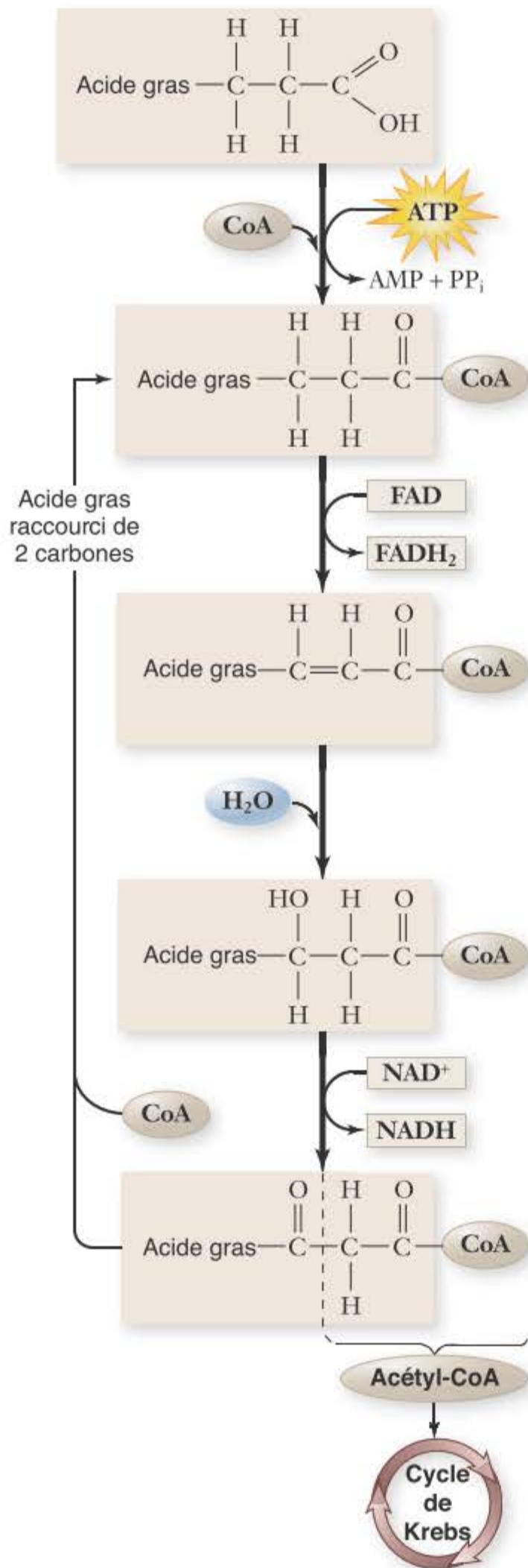
L'oxydation de chaque acétyl-CoA dans le cycle de Krebs donne finalement lieu à la production de dix ATP supplémentaires. Au total donc le rendement en ATP de la dégradation complète d'une molécule d'acide gras à six carbones sera approximativement de 8 (provenant des deux séquences de β -oxydation) + 30 (provenant de l'oxydation des trois acétyl-CoA), moins 2 ATP qui ont été requis pour amorcer le processus de β -oxydation, soit 36 molécules d'ATP. La respiration d'un acide gras à six carbones a donc un rendement supérieur de 20 % à celui de la respiration d'une molécule de glucose. De plus, un tel acide gras pèserait moins des deux tiers du glucose, de sorte qu'un gramme d'acide gras contient plus de deux fois plus d'énergie qu'un gramme de glucose. C'est la raison pour laquelle les graisses constituent une molécule de stockage d'énergie de nombreux animaux. Si cette énergie était emmagasinée sous forme de glucides, comme c'est le cas habituel chez les plantes, les animaux devraient être beaucoup plus gros.

Les voies métaboliques sont reliées par un petit nombre d'intermédiaires

Les voies d'oxydation des molécules alimentaires sont reliées par un petit nombre d'intermédiaires-clés, comme le pyruvate et l'acétyl-CoA,

Figure 7.22

β-Oxydation. Dans une séquence de réactions appelée β-oxydation, les deux carbones terminaux des acides gras s'associent à la coenzyme A, formant ainsi de l'acétyl-CoA qui entre dans le cycle de Krebs. L'acide gras ainsi raccourci de deux carbones est de nouveau soumis à cette séquence de réactions et ce jusqu'à ce que tous ses carbones aient été incorporés à des molécules d'acétyl-CoA. Chaque cycle génère un FADH₂ et un NADH. L'activation initiale de l'acide gras consomme quant à elle deux ATP.



La majeure part de la glycolyse fonctionne donc dans les deux directions, selon les concentrations des intermédiaires ; seules trois étapes essentielles utilisent des enzymes différentes selon la direction de la séquence de réactions.

L'acétyl-CoA a plusieurs rôles

Plusieurs voies métaboliques produisent de l'acétyl-CoA : oxydation du pyruvate produit par le catabolisme des glucides et des protéines, β-oxydation des acides gras... En fait, pratiquement toutes les molécules dégradées pour en récupérer l'énergie passent par le stade acétyl-CoA.

L'acétyl-CoA a aussi un rôle dans l'anabolisme. Les unités à deux carbones dérivées de l'acétyl-CoA servent à la synthèse des chaînes hydrocarbonées des acides gras. L'acétyl-CoA en provenance de sources variées peut donc être utilisé soit à la synthèse d'acides gras soit à la production d'ATP, selon les exigences de l'organisme, qui dépendent de la concentration en ATP de la cellule.

Lorsque la concentration en ATP est relativement élevée, la voie oxydative est inhibée et l'acétyl-CoA est dirigé vers la synthèse d'acides gras. Ceci explique pourquoi les mammifères (humains inclus) accumulent des réserves de graisses lorsqu'ils consomment plus que leurs activités ne l'exigent. Inversement, lorsque le niveau de l'ATP est faible la voie oxydative est stimulée et l'acétyl-CoA est orienté vers le métabolisme oxydatif récupérateur d'énergie.

Synthèse 7.9

Les protéines peuvent être décomposées en leurs acides aminés constitutifs ; ceux-ci sont ensuite désaminés avant de rejoindre soit la glycolyse soit diverses étapes du cycle de Krebs. Les acides gras peuvent être décomposés par β-oxydation en unités d'acétyl-CoA, qui alimentent le cycle de Krebs. De nombreuses voies métaboliques sont réversibles, construisant (anabolisme) ou détruisant (catabolisme) les principales macromolécules biologiques. Les deux processus sont reliés par des intermédiaires-clés, comme le pyruvate et l'acétyl-CoA.

- Les acides gras peuvent-ils être oxydés en absence d'O₂ ?

qui assurent la dégradation de molécules de provenances diverses. Ces intermédiaires permettent l'interconversion de divers types de molécules, comme les sucres ou les acides aminés (voir figure 7.20).

Les cellules sont capables de fabriquer du glucose, des acides aminés et des triglycérides, ou de les assimiler à partir de sources extérieures. Elles font appel à des réactions similaires à celles qui dégradent ces molécules. Il arrive souvent que des voies partagent les mêmes enzymes dans les deux directions, pour autant que les variations d'énergie soient faibles. La gluconéogenèse par exemple, une voie de synthèse du glucose, utilise toutes les enzymes de la voie glycolytique sauf trois.

7.10 Évolution du métabolisme

Objectifs

1. Décrire une hypothèse plausible de l'évolution du métabolisme

On décrit la respiration cellulaire comme étant constituée d'une série continue d'étapes ; il est important cependant de noter que ces étapes ont évolué au cours du temps. Le métabolisme a connu de grands changements au cours de l'évolution des êtres vivants sur la planète ; les séquences anaboliques et cataboliques ont évolué de conserve. On ne connaît pas le détail de cette évolution biochimique ni de sa chronologie. La ligne du temps présentée ici est dès lors basée sur les données géochimiques disponibles et ne constitue qu'une hypothèse.

Les premières formes de vie dégradent des molécules carbonées présentes dans l'environnement

On pense que les formes de vie les plus primitives se pourvoient en énergie chimique en décomposant des molécules organiques produites par des processus abiotiques, c'est-à-dire des molécules carbonées formées par des processus inorganiques sur la terre primitive.

Le premier événement majeur dans l'évolution du métabolisme fut la domestication de l'énergie des liaisons chimiques. C'est très tôt que les organismes ont commencé à stocker cette énergie dans les liaisons de l'ATP.

L'évolution de la glycolyse a également débuté très tôt

Le second événement majeur dans l'évolution du métabolisme fut l'avènement de la glycolyse, la décomposition initiale du glucose. Au fur et à mesure que les protéines acquéraient de nouvelles fonctions catalytiques, il devint possible de récupérer une fraction de plus en plus importante de l'énergie des liaisons chimiques des molécules organiques, en rompant ces liaisons par étapes.

Il ne fait pas de doute que la glycolyse est apparue précocement dans l'histoire de la vie sur la planète, comme en témoigne le fait que cette voie métabolique est présente dans tous les organismes. Il semble que ce processus n'ait pas subi de changement depuis plus de deux milliards d'années.

La photosynthèse anoxygénique a permis la capture de l'énergie lumineuse

Le troisième événement majeur dans l'évolution du métabolisme fut l'apparition de la photosynthèse anoxygénique (c'est-à-dire non productrice de dioxygène). Tôt dans l'histoire de la vie certains organismes ont développé un mode alternatif de génération d'ATP. Plutôt que d'obtenir l'énergie nécessaire à la synthèse d'ATP en remaniant des liaisons chimiques, comme dans la glycolyse, ces organismes acquièrent la capacité d'expulser des protons de leurs cellules à l'aide de lumière et d'utiliser le gradient de protons ainsi créé pour assurer la production d'ATP par chimiosmose.

La photosynthèse s'est développée en absence de dioxygène et fonctionne bien sans lui. L' H_2S dissous dans les océans surplombés par une atmosphère dépourvue de dioxygène constituait une source aisée d'atomes d'hydrogène nécessaires à la synthèse de molécules organiques. La réaction donnait naissance à un sous-produit, le soufre natif.

La photosynthèse productrice de dioxygène utilise une autre source d'hydrogène

Le remplacement d' H_2S par H_2O pour la photosynthèse, comme source d'atomes d'hydrogène et des électrons qui y sont associés, fut le quatrième événement majeur dans l'histoire du métabolisme. Étant donné que c'est de l'oxygène réduit plutôt que du soufre réduit qui fournit les électrons dans ce métabolisme, le sous-produit de celui-ci est du dioxygène, gazeux, et non du soufre natif.

Il y a plus de deux milliards d'années, des petites cellules capables d'effectuer la photosynthèse productrice de dioxygène, telles les cyanobactéries, devinrent les formes de vie dominantes sur terre. Il en résulta une accumulation progressive de dioxygène dans l'atmosphère. Cet évé-

nement initia une grande transition qui modifia de façon permanente les conditions régnant sur notre planète, dont l'atmosphère est actuellement composée de dioxygène à raison de 20,9 %, tout ce dioxygène ayant été produit par photosynthèse.

La fixation de diazote constitua une nouvelle source d'azote organique

L'azote disponible vient de matière organique morte ainsi que de réactions chimiques qui ont produit les premières molécules organiques. Pour que la vie puisse s'étendre, une nouvelle source d'azote était nécessaire. La diazotrophie, ou fixation de diazote, constitua le cinquième événement majeur de l'évolution du métabolisme. Ni les protéines ni les acides nucléiques, molécules d'importance vitale qui comportent de l'azote, ne peuvent être synthétisés à partir exclusivement des produits de la photosynthèse, qui en sont dépourvus. L'obtention d'atomes d'azote aux dépens du diazote (N_2) de l'air, par un processus dénommé *diazotrophie, ou fixation d'azote*, nécessite la rupture de la liaison triple $N \equiv N$.

Cette réaction importante a pris naissance dans l'atmosphère riche en hydrogène de la terre primitive, d'où le dioxygène était absent. Il se fait que le dioxygène est un poison pour la diazotrophie, qui ne peut se réaliser que dans des environnements dépourvus de dioxygène ou dans des compartiments spéciaux dépourvus de dioxygène de certains procaryotes.

La respiration aérobie utilise le dioxygène

L'apparition de la respiration aérobie est le sixième et dernier grand événement de l'histoire du métabolisme. Ce processus cellulaire utilise une pompe à protons similaire à celle intervenant dans la photosynthèse et on croit qu'elle se serait développée par une modification de la machine photosynthétique de base.

Les biologistes pensent que la capacité d'effectuer la photosynthèse en absence d' H_2S est apparue en premier lieu chez des bactéries pourpres non sulfureuses, qui obtiennent leurs atomes d'hydrogène à partir de composés organiques. Peut-être était-il inévitable que certains descendants de ces bactéries dotées des métabolismes respiratoire et photosynthétique aient perdu leur capacité de photosynthèse et n'aient survécu que grâce à l'énergie et aux électrons récupérés lors de la dégradation de molécules organiques. Les mitochondries, présentes dans quasi toutes les cellules eucaryotes, pourraient être des descendantes de telles bactéries.

Le processus, complexe, du métabolisme aérobie s'est développé au cours des temps géologiques, la sélection naturelle favorisant les organismes dotés de moyens efficaces d'obtention d'énergie à partir de molécules organiques. La photosynthèse, comme on vient de le voir, a aussi évolué, et a changé profondément la vie sur terre. Le chapitre 8 développera la photosynthèse.

Synthèse 7.10

Les principaux jalons de l'évolution du métabolisme incluent l'évolution des voies extrayant l'énergie de molécules organiques, les voies de photosynthèse et celles de la diazotrophie. La photosynthèse débuta par un processus anoxygénique, dont l'évolution mena à la production de dioxygène, ce qui permit l'évolution du métabolisme aérobie.

- Quels sont les arguments en faveur de l'hypothèse de l'évolution du métabolisme ?

7.1 Aperçu de la respiration (figure 7.5)

Les oxydations cellulaires sont généralement des déshydrogénations

La respiration cellulaire est l'oxydation complète du glucose

La respiration aérobie utilise le dioxygène comme accepteur final d'électrons dans des réactions rédox. La respiration anaérobie utilise des molécules inorganiques autres que le dioxygène comme accepteurs tandis que la fermentation utilise des molécules organiques.

Les transporteurs d'électrons jouent un rôle critique dans le métabolisme énergétique

Les transporteurs d'électrons sont réversiblement oxydés et réduits. Le NAD⁺ par exemple est réduit en NADH en acceptant deux électrons ; Le NADH fournit deux électrons à d'autres molécules pour les réduire.

Le métabolisme collecte l'énergie par étapes

Les mitochondries des cellules eucaryotes transportent les électrons par étapes dans la chaîne respiratoire pour capturer l'énergie de manière efficace.

L'ATP joue un rôle central dans le métabolisme

La fonction fondamentale de la respiration est la synthèse d'ATP, utilisé comme fournisseur d'énergie pour presque toutes les activités cellulaires.

Deux mécanismes fondamentalement différents produisent de l'ATP

La phosphorylation liée au substrat transfère directement un phosphate à l'ADP (voir figure 7.4). La phosphorylation oxydative génère de l'ATP via l'enzyme ATP synthase, alimentée par un gradient de protons.

7.2 Glycolyse : la scission du glucose (figures 7.6 et 7.7)

La glycolyse produit deux ATP et deux NADH en transformant le glucose en deux pyruvates

Des réactions d'initiation ajoutent deux phosphates au glucose ; celui-ci est alors scindé en deux molécules de glyceraldéhyde 3-phosphate (G3P). L'oxydation du G3P transfère des électrons à NAD⁺ qui se transforme en NADH. Quatre réactions supplémentaires aboutissent à la production de deux molécules de pyruvate. Le bilan de la glycolyse est : deux ATP, 2 NADH et deux pyruvates.

La glycolyse est un processus ancien, à faible rendement énergétique, même s'il est efficace puisqu'il récupère, sous forme d'ATP, 40 % de l'énergie disponible. La glycolyse fut probablement la première séquence catabolique.

La poursuite de la respiration requiert le recyclage du NADH en NAD⁺

En présence d'O₂ le pyruvate est oxydé en acétyl-CoA qui sera à son tour oxydé dans le cycle de Krebs ; ce processus produit une quantité importante d'ATP ; en absence d'O₂ une réaction de fermentation utilise le pyruvate ou une partie de celui-ci pour oxyder le NADH.

En présence d'O₂ le NADH cède ses électrons à une chaîne de transport d'électrons ; en absence d'O₂ c'est à une molécule organique telle que l'acétaldéhyde qu'il les cède (fermentation).

Des réactions initiales ajoutent deux phosphates au glucose avant de le scinder en deux molécules de glyceraldéhyde-3-phosphate (G3P), à trois carbones.

L'oxydation de G3P transfère des électrons au NAD⁺, le transformant en NADH. Après quatre réactions supplémentaires, le produit final est constitué de deux molécules de pyruvate. Le bilan net de la glycolyse est : 2 ATP, 2 NADH et deux pyruvates.

La glycolyse est un processus ancien à rendement énergétique faible mais elle est efficace, puisqu'elle peut récupérer, dans l'ATP, 40 % de l'énergie disponible. La glycolyse fut sans doute la première voie catabolique.

La poursuite de la respiration requiert le recyclage du NADH en NAD⁺

En présence de dioxygène le pyruvate est oxydé en acétyl-CoA, qui sera oxydé par le cycle de Krebs ; ce processus produit une grande quantité d'ATP. En

absence de dioxygène une réaction de fermentation utilise le pyruvate pour oxyder NADH.

En présence de dioxygène NADH cède ses électrons à la chaîne de transport d'électrons. En absence de dioxygène il les donne à une molécule organique, par exemple à l'acétaldéhyde (fermentation).

7.3 L'oxydation du pyruvate produit de l'acétyl-CoA (figure 7.9)

L'oxydation du pyruvate fournit 1 CO₂, 1 NADH et 1 acétyl-CoA. Ce dernier alimente le cycle de Krebs en unités acétyle, à 2 carbones.

7.4 Le cycle de Krebs (figures 7.10 et 7.11)

Aperçu général du cycle de Krebs

Le cycle de Krebs extrait des électrons et synthétise un ATP

La première réaction est une condensation, irréversible, qui produit du citrate ; elle est inhibée lorsqu'il y a abondance d'ATP. La seconde et la troisième réactions réarrangent la molécule de citrate en isocitrate. La quatrième et la cinquième réactions sont des oxydations, réduisant chacune un NAD⁺ en NADH. La sixième réaction est une phosphorylation liée au substrat produisant un GTP et, à partir de celui-ci, un ATP. La septième réaction est une nouvelle oxydation, qui réduit FAD en FADH₂. Les réactions huit et neuf régénèrent l'oxaloacétate, elles comportent une dernière oxydation, qui réduit NAD⁺ en NADH.

Le glucose fournit du CO₂ et de l'énergie potentielle

Lors de la combustion du glucose en CO₂, une partie de son énergie est préservée dans 4 ATP, 10 NADH et 2 FADH₂.

Suivre les électrons dans les réactions révèle la direction du transfert

7.5 La chaîne de transport d'électrons et la chimiosmose (figure 7.12)

La chaîne de transport d'électrons produit un gradient de protons

Dans la membrane interne de la mitochondrie, le NADH est oxydé en NAD⁺ par la NADH déshydrogénase. Les électrons sont déplacés via l'ubiquinone et le complexe bc₁ jusqu'à la cytochrome oxydase, où ils rejoignent H⁺ et O₂ pour former H₂O. Il en résulte le pompage de trois protons dans l'espace intermembranaire. En ce qui concerne le FADH₂, ses électrons sont directement transférés à l'ubiquinone et deux protons seulement sont donc pompés dans l'espace intermembranaire.

Le transport d'électrons alimente les pompes à protons dans la membrane interne

La chimiosmose utilise le gradient électrochimique pour produire de l'ATP

L'ATP synthase est un moteur rotatif moléculaire

Les protons rediffusent dans la matrice mitochondriale via le canal de l'ATP synthase. L'enzyme utilise cette énergie pour synthétiser de l'ATP (figure 7.15).

7.6 Rendement énergétique de la respiration aérobie

Pour les eucaryotes, le rendement théorique est de 30 molécules d'ATP par molécule de glucose (figure 7.16)

Le calcul du rapport P/O a été revu récemment

7.7 Régulation de la respiration aérobie

Le catabolisme du glucose est contrôlé par la concentration en ATP et des intermédiaires du cycle de Krebs (figure 7.17)

7.8 Oxydation sans O₂

En absence de dioxygène, d'autres accepteurs finals d'électrons peuvent être utilisés pour la respiration.

Les méthanogènes utilisent le dioxyde de carbone comme accepteur final

Les bactéries réductrices de sulfate utilisent le sulfate comme accepteur final

La fermentation utilise des composés organiques comme accepteurs finals (figure 7.19)

La fermentation est la régénération de NAD⁺ par oxydation de NADH couplée à la réduction d'une molécule organique. Chez les levures, le pyruvate est décarboxylé, puis réduit en éthanol ; chez les animaux, le pyruvate est directement réduit en lactate.

7.9 Catabolisme des protéines et des lipides

Le catabolisme des protéines extrait les groupes amine (figure 7.21)

Le catabolisme des acides gras produit des groupes acétyle pour le cycle de Krebs

Les acides gras sont convertis en groupes acétyle lors de cycles de β-oxydation (voir figure 7.22). Ces groupes acétyle alimentent le cycle de Krebs, où ils sont oxydés et génèrent du NADH destiné au transfert d'électrons.

Un petit nombre d'intermédiaires-clés connectent les voies métaboliques

L'acétyl-CoA a plusieurs rôles

Lorsque la concentration en ATP est élevée, l'acétyl-CoA est converti en acides gras.

7.10 Évolution du métabolisme

On reconnaît des jalons importants dans l'évolution du métabolisme ; l'ordre de ces jalons reste hypothétique

Les premières formes de vie dégradent des molécules carbonées présentes dans leur environnement

L'évolution de la glycolyse débuta tôt

La photosynthèse anoxygénique permet la capture de l'énergie lumineuse

La photosynthèse productrice de dioxygène fit appel à une autre source d'hydrogène

La diazotrophie assura un nouvel apport d'azote organique

La respiration aérobie a fait appel au dioxygène



Questions

COMPRÉHENSION

- Un autotrophe est un organisme qui
 - extrait de l'énergie de sources organiques
 - extrait de l'énergie de sources inorganiques
 - produit ses molécules organiques à partir de molécules organiques du milieu extérieur
 - produit ses molécules organiques à partir de molécules inorganiques du milieu extérieur.
- Le(s) quel(s) des processus suivants est-il (sont-ils) requis pour une oxydation complète du glucose ?
 - le cycle de Krebs
 - la glycolyse
 - l'oxydation du pyruvate
 - à la fois a, b et c.
- Qu'est-ce qui n'est PAS un produit de la glycolyse ?
 - l'ATP
 - le pyruvate
 - le CO₂
 - le NADH.
- La glycolyse produit de l'ATP par
 - phosphorylation de molécules organiques lors des réactions d'initiation
 - la production de glycéraldéhyde-3-phosphate
 - phosphorylation liée au substrat
 - la réduction de NAD⁺ en NADH.
- Quel est le rôle de NAD⁺ dans la respiration cellulaire ?
 - il fonctionne comme transporteur d'électrons
 - il fonctionne en tant qu'enzyme
 - il est l'accepteur final d'électrons pour la respiration anaérobie
 - il est une source de nucléotide pour la synthèse d'ATP.
- Les réactions du cycle de Krebs se passent dans
 - la membrane interne de la mitochondrie
 - l'espace intermembranaire de la mitochondrie
 - le cytosol
 - la matrice mitochondriale.
- Les électrons transportés par NADH et FADH₂ peuvent être
 - pompés dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie
 - transférés à l'ATP synthase
 - déplacés entre des protéines dans la membrane interne de la mitochondrie
 - transportés dans la matrice de la mitochondrie.

APPLICATIONS

- Laquelle de ces affirmations n'est-elle PAS exacte en ce qui concerne la respiration cellulaire ?
 - les enzymes catalysent des réactions qui transfèrent des électrons
 - les électrons ont un potentiel énergétique plus élevé à la fin du processus
 - le dioxyde de carbone est un sous-produit
 - le processus comporte plusieurs réactions rédox.

2. La source directe d'énergie pour l'ATP produit par l'ATP synthase vient
 - a. de la chaîne de transport d'électrons
 - b. d'un gradient de protons
 - c. d'une phosphorylation liée au substrat
 - d. des réactions d'oxydation réalisées pendant la respiration.
3. La respiration anaérobie
 - a. est réalisée par les humains en absence de dioxygène
 - b. est réalisée par les levures et nous sert à la production de bière et de vin
 - c. fournit moins d'énergie que la respiration aérobie parce que ses accepteurs finals d'électrons ont moins d'affinité pour les électrons que l'O₂
 - d. fournit plus d'énergie que la respiration aérobie parce que ses accepteurs finals d'électrons ont plus d'affinité pour les électrons que l'O₂.
4. Quelle est l'importance de la fermentation dans le métabolisme cellulaire ?
 - a. elle génère du glucose en absence de dioxygène
 - b. elle oxyde NADH en NAD⁺ en cédant ses électrons à des molécules inorganiques
 - c. elle oxyde NADH en NAD⁺ en absence de dioxygène
 - d. elle réduit NADH en NAD⁺ en absence de dioxygène.
5. La relation entre transport d'électrons et synthèse d'ATP
 - a. est un intermédiaire riche en énergie tel que le phosphoénolpyruvate
 - b. est le transfert d'électrons à l'ATP synthase
 - c. est un gradient de protons
 - d. dépend de l'absence de dioxygène.
6. Un agent chimique qui percerait la membrane interne de la mitochondrie
 - a. mettrait fin à la descente des électrons dans la chaîne respiratoire
 - b. mettrait fin à la synthèse d'ATP
 - c. mettrait fin au cycle de Krebs
 - d. mettrait fin aux trois processus.

RÉVISION

1. Utilisez le tableau pour indiquer la relation entre molécules et réactions métaboliques.
2. Les bébés et les animaux hibernants ou adaptés au froid sont capables de maintenir leur température corporelle (processus dénommé *thermogenèse*) grâce à la présence de graisse brune. La graisse brune est caractérisée par une concentration élevée en mitochondries possédant une protéine spéciale située dans leur membrane interne, la *thermogénine* ; celle-ci fonctionne comme transporteur passif de protons. Proposez une explication plausible du rôle de la graisse brune dans la thermogenèse en vous basant sur vos connaissances du métabolisme, du transport de protons ainsi que de la structure et de la fonction des mitochondries.
3. Des données récentes indiquent un lien entre basses températures et perte de poids. Si les adultes conservent de la graisse brune, comment cela pourrait-il s'expliquer ?