

Avant-propos

Cet ouvrage est le résultat de l'évolution, durant une bonne dizaine d'années, d'un cours assuré en maîtrise de biochimie puis en master. Il s'adresse donc à des étudiants qui possèdent quelques bases de biochimie bien que les principaux métabolismes sur lequel il s'appuie soient rappelés dans le premier chapitre.

L'organisation en chapitres indépendants ne doit pas masquer la progression qui est nécessaire pour comprendre la régulation du métabolisme. En effet, pour saisir les rouages qui contrôlent l'homéostasie énergétique corporelle chez l'homme, il faut avoir compris où se situent les points de régulation sur la carte métabolique (niveau moléculaire), par quels moyens les enzymes qui catalysent ces réactions clés vont être activées ou inhibées (niveau cellulaire) et comment les tissus interprètent les signaux hormonaux pour modifier la vitesse de ces mêmes réactions (niveau tissulaire).

La majorité des exemples qui servent à illustrer notre démonstration sont pris dans le métabolisme des glucides, lipides et acides aminés, la plupart du temps chez les mammifères et plus particulièrement chez l'homme. Toutefois le monde bactérien est parfois mis à contribution, pour des raisons historiques, quelques points de régulation du métabolisme chez *Echerichia coli* ont été présentés. Ces exemples sont à la base de concepts qui sont devenus généraux comme celui d'allostérie.

Les connaissances dans les sciences biologiques ont explosé depuis une vingtaine d'années. À cette occasion des ponts ont été jetés entre les disciplines biologiques mais aussi entre la physique, la chimie et la biologie. Les concepts de la thermodynamique et de la biochimie métabolique sont nécessaires pour comprendre le niveau moléculaire. La biochimie structurale, l'enzymologie, la biologie cellulaire et la biologie moléculaire, contribuent à la connaissance du niveau cellulaire. La compréhension des niveaux supérieurs d'organisation (tissus et organisme) mêle aux concepts précédents ceux de la physiologie, de la biologie du développement, de la génomique mais aussi des sciences médicales. En effet, l'étude de certaines maladies rares a souvent apporté un éclairage nouveau à la connaissance des processus biologiques fondamentaux.

C'est donc une ouverture vers d'autres disciplines que propose ce livre, une interface entre chimie et biologie qui est l'essence de ce qui fut la chimie biologique pour devenir plus tard la biochimie. Notre souhait est que la lecture de cet ouvrage donne aux étudiants des disciplines biologiques le goût d'en savoir plus, le désir d'approfondir les concepts dans les publications ou les revues générales mais aussi

et surtout de suivre l'évolution d'une science qui se construit tous les jours. C'est ensuite au laboratoire qu'ils pourront saisir la démarche expérimentale et peut-être contribuer eux aussi à la connaissance des processus de régulation.

Les données contenues dans cet ouvrage sont accessibles aux étudiants de troisième année de licence des disciplines biologiques (biochimie, biologie cellulaire et physiologie) mais aussi aux étudiants de licence de chimie attirés par les aspects biologiques de leur discipline. Mais ce livre est écrit plus spécialement à l'intention des étudiants de master des mêmes disciplines, il peut également être utile pour la préparation aux concours du CAPES et de l'agrégation de Sciences et Vie de la Terre, du CAPET de biotechnologie, aux étudiants des premières années des disciplines médicales.

L'organisation des voies métaboliques Étude au niveau moléculaire

Les réactions métaboliques sont des réactions chimiques et obéissent aux lois de la thermodynamique. Dans un premier temps, nous étudierons comment les différentes réactions (équilibrées, exergoniques ou endergoniques) sont organisées dans les voies métaboliques afin de dégager un certain nombre de plans d'organisation qui mettent en évidence les points de régulation. Toutes les réactions du vivant sont catalysées par des enzymes dont l'activité contrôle la vitesse des flux métaboliques. Ces enzymes, presque exclusivement de nature protéique, sont souvent associées à des structures fonctionnelles. C'est la nature de leurs interactions et leurs conséquences sur le fonctionnement global du métabolisme que nous envisagerons dans un second temps.

Chapitre 1. Le métabolisme est l'ensemble des réactions cataboliques et anaboliques

Nous rappellerons d'abord les principales voies du métabolisme intermédiaire, particulièrement celles pour lesquelles les exemples de régulation seront bien développés par la suite. Nous dégagerons ensuite la notion de signaux métaboliques, c'est-à-dire de molécules dont les variations de la concentration sont détectées, analysées et intégrées par les systèmes enzymatiques, et qui conduisent, par les modifications de l'activité enzymatique, au contrôle des flux métaboliques.

1. Le métabolisme intermédiaire

Le métabolisme se définit comme la suite des réactions chimiques au cours de laquelle des substrats sont transformés en produits. Au cours de cette suite réactionnelle, le produit d'une réaction devient le substrat de la réaction suivante. Une voie métabolique commence donc par un premier substrat qui est le précurseur métabolique et se termine par le produit de la dernière réaction appelé : produit final.

Les voies métaboliques, qui conduisent à la destruction des molécules, sont appelées voies cataboliques, celles qui aboutissent à la synthèse de nouvelles molécules constituent les voies anaboliques. Les processus cataboliques conduisent, non seulement au métabolite final, mais aussi à la libération d'énergie et à la production d'équivalents réducteurs. L'énergie, les équivalents réducteurs et les produits du catabolisme sont réutilisés pour construire, lors des processus anaboliques, les molécules qui constituent les cellules vivantes. Toutes ces voies anaboliques et cataboliques constituent le métabolisme intermédiaire. C'est, par définition, la suite des réactions qui, suite à l'assimilation des nutriments, conduit, par couplage entre catabolisme et anabolisme, à la construction des molécules et donc à alimenter les grandes fonctions cellulaires. Un schéma de l'organisation du métabolisme intermédiaire des cellules animales est présenté dans la figure 1.1.

Un contrôle est nécessaire pour adapter les flux métaboliques aux besoins physiologiques. Cette adaptation doit se faire à trois niveaux : au niveau cellulaire, au niveau des tissus et des organes et, enfin, au niveau de l'organisme entier. Cet ajustement ne peut se comprendre que par le contrôle précis des voies cataboliques et anaboliques, donc par la régulation d'un certain nombre d'enzymes clés.

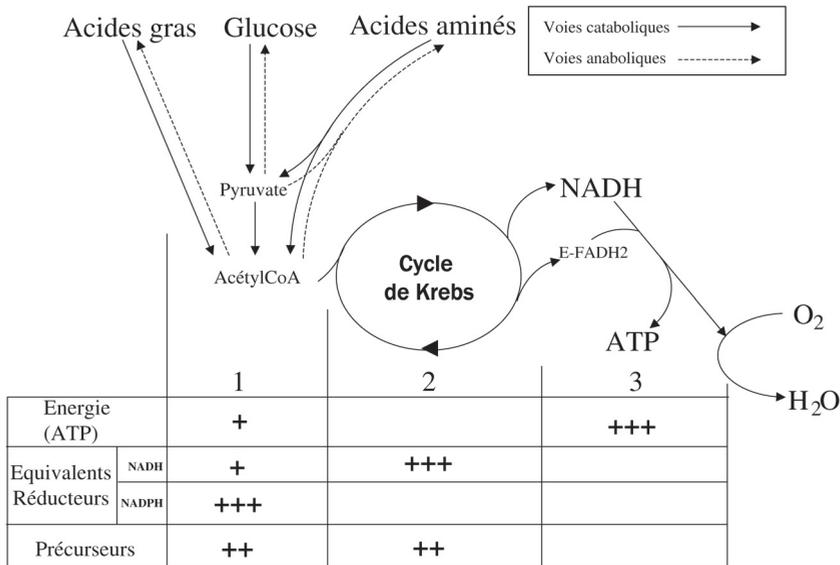


Figure 1.1. Schéma de l'organisation du métabolisme intermédiaire.

Le métabolisme intermédiaire a été divisé en trois domaines. Le domaine 1 est constitué par les voies anaboliques et cataboliques des glucides, lipides et acides aminés. Le cycle de Krebs constitue le domaine 2 et les oxydations phosphorylantes correspondent au domaine 3. La production des 3 domaines en terme d'énergie (ATP), d'équivalents réducteurs (NADH et NADPH) et de précurseurs métaboliques, est représentée dans le tableau inférieur.

Nous étudierons brièvement les principales voies du métabolisme intermédiaire, puis nous définirons la nature des principaux signaux métaboliques. Les principales voies métaboliques vont se diviser, comme nous l'avons vu, en voies cataboliques, par lesquelles les cellules vivantes produisent leurs précurseurs, l'énergie et le pouvoir réducteur, et en voies anaboliques qui leur permettent de synthétiser leurs molécules constitutives ou de stockage. Les voies métaboliques que nous avons choisies de détailler présentent des organisations différentes en ce qui concerne les rapports entre anabolisme et catabolisme.

2. Le métabolisme du glycogène

La synthèse du glycogène et sa dégradation sont des voies entièrement différentes. Ce métabolisme est extrêmement répandu dans la biosphère : on le rencontre chez les bactéries, les levures et les animaux. La figure 1.2 montre les principales étapes de la voie anabolique (glycogénogenèse) et l'étape unique de la voie catabolique (glycogénolyse).

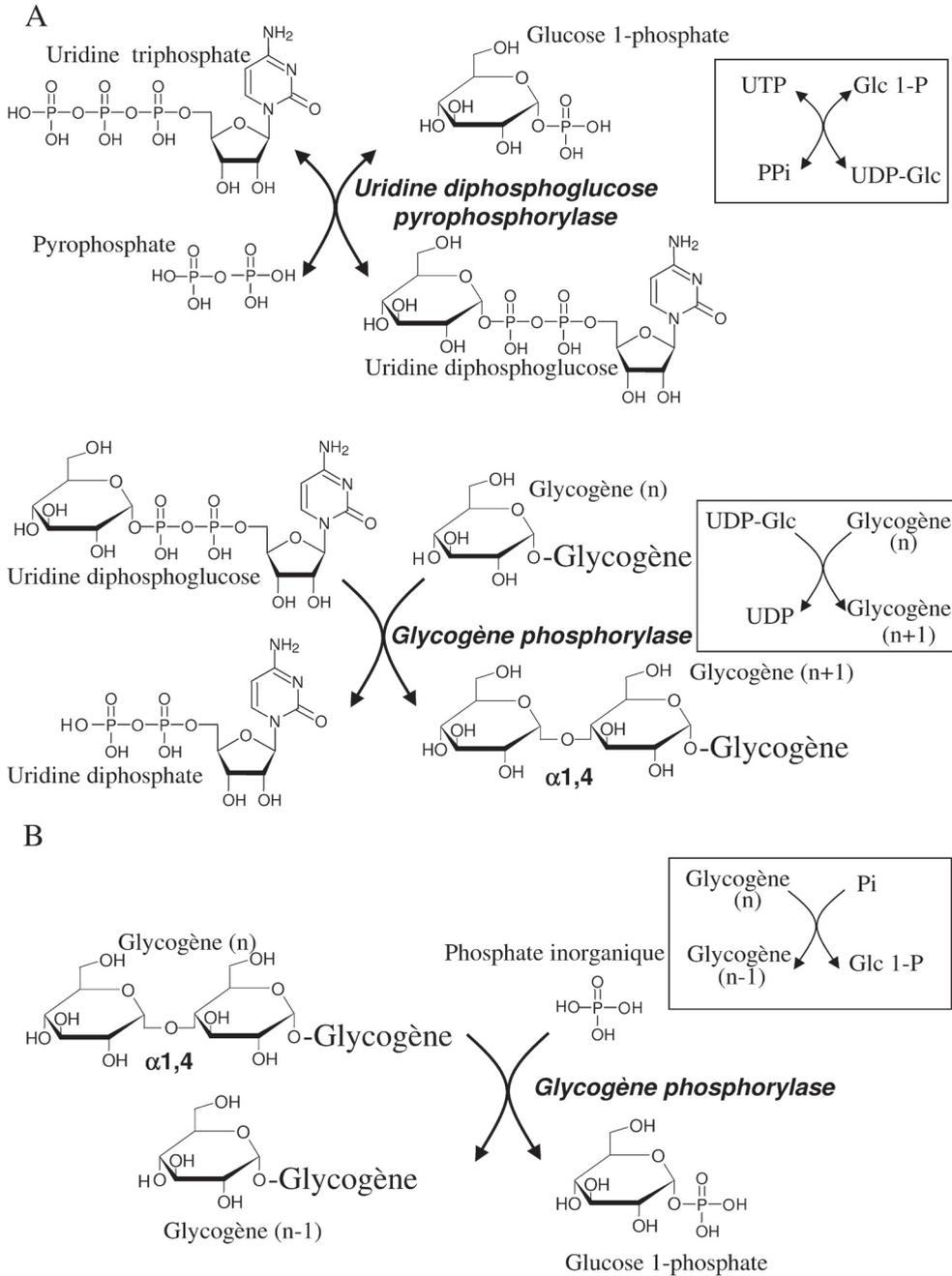


Figure 1.2. Glycogénogenèse et glycogénolyse.

A : Réactions conduisant à la synthèse du glycogène (glycogénogenèse). B : Réaction de dégradation du glycogène (glycogénolyse). Les encadrés montrent les réactions écrites sous forme abrégée.

2.1. La glycogénogenèse

Le précurseur est le glucose 1-phosphate. La première étape est la formation d'une forme activée du glucose : l'UDP-glucose. Cette réaction est facilement réversible comme l'indique d'ailleurs le nom de l'enzyme : l'UDP-glucose pyrophosphorylase (réaction inverse de formation de glucose 1-phosphate et d'UTP après clivage de l'UDP-glucose par le pyrophosphate). Cependant l'hydrolyse du pyrophosphate par une pyrophosphatase inorganique rend cette première étape irréversible. L'UDP-glucose est le substrat de la glycogène synthase qui ajoute de nouvelles unités glucosyles aux résidus terminaux non réducteurs du glycogène. La glycogène synthase catalyse uniquement la synthèse des liaisons α -1,4. Par ailleurs, une enzyme de branchement catalyse la formation des liaisons α -1,6 faisant du glycogène un polysaccharide ramifié.

2.2. La glycogénolyse

L'étape unique de la glycogénolyse est catalysée par la glycogène phosphorylase qui utilise le phosphate inorganique (Pi) pour cliver les liaisons glucosidiques (phosphorolyse) et libérer du glucose 1-phosphate. Encore une fois, cette enzyme n'est active que sur les liaisons α -1,4. Deux enzymes de débranchement sont nécessaires pour la dégradation complète du glycogène : une transférase qui déplace un bloc de trois résidus glucosyles du point de branchement sur la chaîne principale (réaction de transglucosylation) en laissant un seul glucose lié en α -1,6 qui est ensuite éliminé par une hydrolase : l' α -1,6 glucosidase. Les résidus glucosyles liés en α -1,6 sont, quant à eux, libérés sous forme de glucose.

3. Le métabolisme du glucose

La glycolyse est universellement répandue chez les êtres vivants. Cette voie catabolique convertit le glucose en pyruvate avec production concomitante d'ATP et de NADH. La voie anabolique correspondante, la gluconéogenèse, est active chez quelques organismes seulement et parfois dans certains tissus spécifiques.

Chez l'homme, par exemple, seuls le foie et le rein aident au maintien de la glycémie à l'aide de composés non glucidiques c'est-à-dire le lactate et l'alanine, précurseurs du pyruvate ou le glycérol précurseur des trioses phosphates.

La figure 1.3 présente les réactions de la glycolyse et de la gluconéogenèse.

Gluconéogenèse

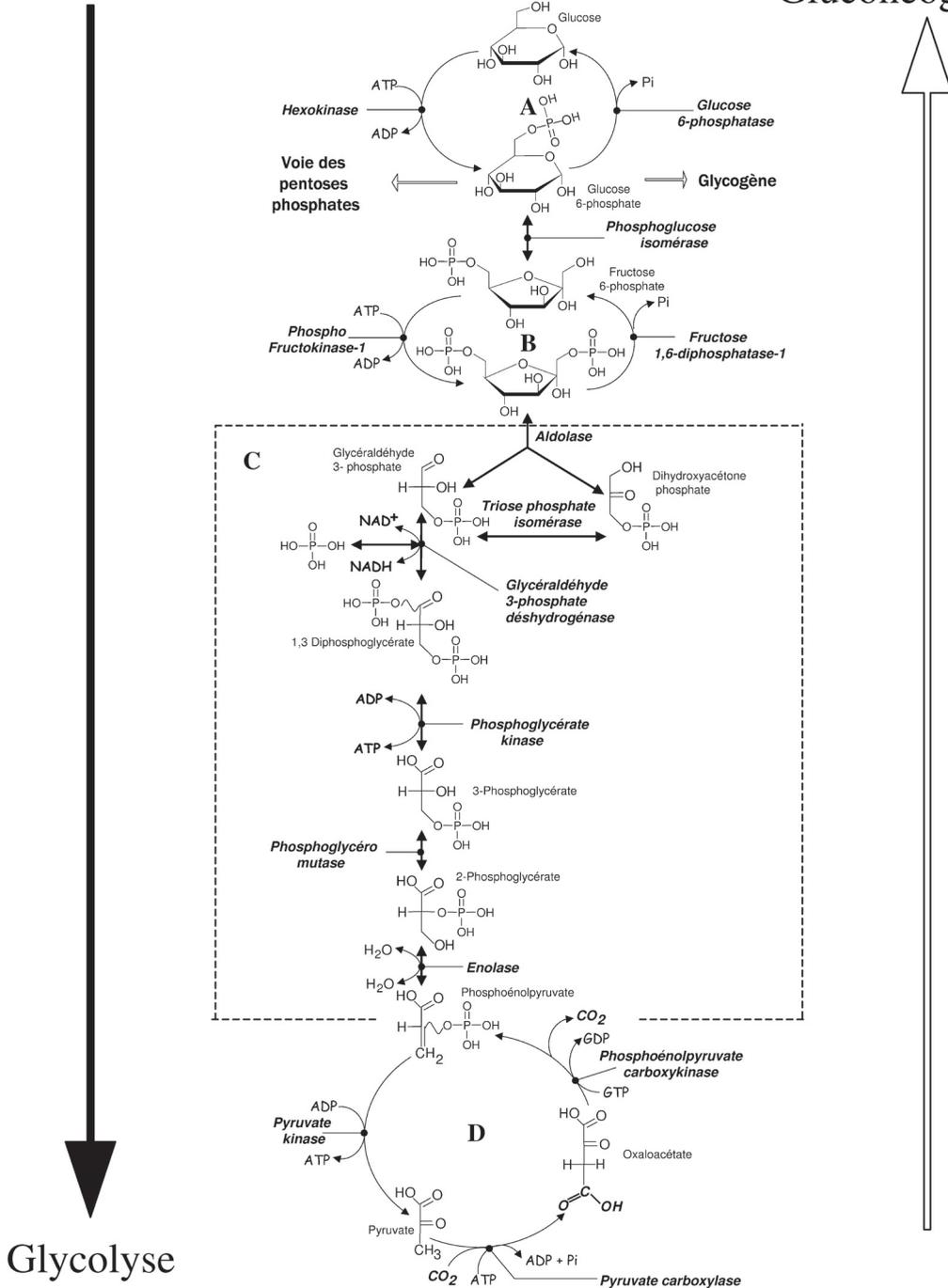


Figure 1.3. Le métabolisme du glucose.

Le métabolisme du glucose comprend le catabolisme (glycolyse) et l'anabolisme (gluconéogenèse). A : synthèse et dégradation d'un carrefour métabolique, le glucose 6-phosphate. B : synthèse et dégradation du fructose 1,6-diphosphate. C : réactions mettant en jeu les trioses phosphates et permettant la synthèse du phosphoénolpyruvate à partir du fructose 1,6-diphosphate. D : formation du pyruvate et synthèse du phosphoénolpyruvate.

3.1. La glycolyse

La glycolyse peut être divisée en trois parties.

La première conduit à la formation du carrefour métabolique qu'est le glucose 6-phosphate. Cette étape, catalysée par l'hexokinase, a pour effet de piéger dans le cytoplasme le précurseur de trois voies métaboliques, celui de la glycolyse bien sûr mais aussi celui de la glycogénogenèse (par isomérisation du glucose 6-phosphate en glucose 1-phosphate), et celui de la voie des pentoses. Cela revient à dire que l'hexokinase n'est pas une enzyme spécifique de la glycolyse.

La seconde partie correspond à l'isomérisation du glucose 6-phosphate en fructose 6-phosphate, ainsi que sa phosphorylation en fructose 1,6-diphosphate. Deux enzymes agissent donc successivement : la phosphoglucose isomérase puis la phosphofructokinase-1.

La dernière partie concerne le passage aux trioses phosphates et leur transformation en pyruvate. L'aldolase donne par clivage du fructose 1,6-diphosphate, un aldotriose et un cétotriose phosphorylés : respectivement, le glycéraldéhyde 3-phosphate et le dihydroxyacétone phosphate. L'équilibre entre ces deux trioses phosphates est sous la dépendance de la triose phosphate isomérase. Le glycéraldéhyde 3-phosphate est alors oxydé (oxydation de la fonction aldéhydique en fonction acide carboxylique), celle-ci génère un cosubstrat réduit, le NADH et une liaison riche en énergie de type anhydride d'acide mixte. La glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase produit en effet du 1,3-diphosphoglycérate, il s'agit d'une oxydation phosphorylante, bien que ce terme soit souvent réservé aux chaînes d'oxydations cellulaires. La liaison riche en énergie est alors récupérée sous forme d'ATP par la phosphoglycérate kinase en produisant le 3-phosphoglycérate. Celui-ci isomérisé en 2-phosphoglycérate par la phosphoglycérémotase, est déshydraté par l'énolase en phosphoénolpyruvate. La glycolyse se termine par la récupération de la liaison émol phosphate, riche en énergie, sous forme d'ATP et la formation du pyruvate. Cette dernière réaction est catalysée par la pyruvate kinase.

3.2. La gluconéogenèse

La gluconéogenèse (ou néoglucogenèse) n'est pas exactement l'inverse de la glycolyse ; en effet, trois étapes sont pratiquement irréversibles, du moins *in vivo* : celles catalysées par l'hexokinase, la phosphofructokinase-1 et la pyruvate kinase. Dans la néoglucogenèse, ces réactions sont contournées par les nouvelles étapes suivantes :

- Le phosphoénolpyruvate est formé à partir du pyruvate par l'intermédiaire de l'oxaloacétate. Le pyruvate est d'abord carboxylé en oxaloacétate grâce à la pyruvate carboxylase : cette réaction nécessite l'hydrolyse d'un ATP. L'oxaloacétate ainsi formé est décarboxylé et phosphorylé à partir d'un GTP par la phosphoénolpyruvate carboxykinase (voir la figure 1.3D).
- L'ester phosphate en C1 du fructose 1,6-diphosphate est hydrolysé par le fructose 1,6-diphosphatase-1 (figure 1.3B).
- Le glucose est formé par hydrolyse du glucose 6-phosphate grâce à la glucose 6-phosphatase (figure 1.3A).

Donc, pour une grande partie, glycolyse et gluconéogenèse utilisent des réactions communes sauf pour trois réactions qui distinguent bien l'anabolisme et le catabolisme.

4. Le métabolisme des acides gras

La biosynthèse des acides gras consiste en l'addition séquentielle d'unités dicarbonées sur un acétylCoA. La synthèse est donc réalisée du méthyle terminal vers l'extrémité carboxylique.

À l'inverse, la dégradation ou β -oxydation correspond au découpage de l'acide gras en unités dicarbonés (l'acétylCoA) à partir de l'extrémité carboxylique vers le méthyle terminal.

4.1. La synthèse des acides gras

Pour la biosynthèse du palmitate (acide gras en C16), il suffit donc d'un acétylCoA et de 7 donneurs d'éléments dicarbonés (figure 1.4).

Ces éléments dicarbonés proviennent du malonylCoA, ils sont ajoutés alors que l'acyle en voie de synthèse est attaché à une protéine appelée ACP : **Acyl Carrier Protein** (encadré 1-1). L'acétylCoA carboxylase, ATP dépendante, est d'ailleurs, comme nous le verrons, une enzyme clé pour la régulation de la synthèse des acides gras. La phase d'initiation de la synthèse commence donc avec :

1. Le transfert du groupe acétyle sur l'enzyme de condensation (via une liaison thioester) grâce à une acétyl transférase.
2. La formation de malonyl-ACP grâce à une malonyl transférase.

La phase d'élongation se poursuit alors par :

3. Condensation de l'acétyl et du malonyl toujours lié à l'ACP. L'enzyme de condensation, la β -cétuoacyl-ACP synthase, agit après décarboxylation du malonylCoA. Au premier cycle de condensation on obtient donc un C4 (acétoacétyl-ACP), au second un C6 puis un C8, etc.
4. Réduction du cétuoacyl par la β -cétuoacyl-réductase pour former un hydroxyacyl. Le cosubstrat donneur d'équivalents réducteurs est le NADPH.

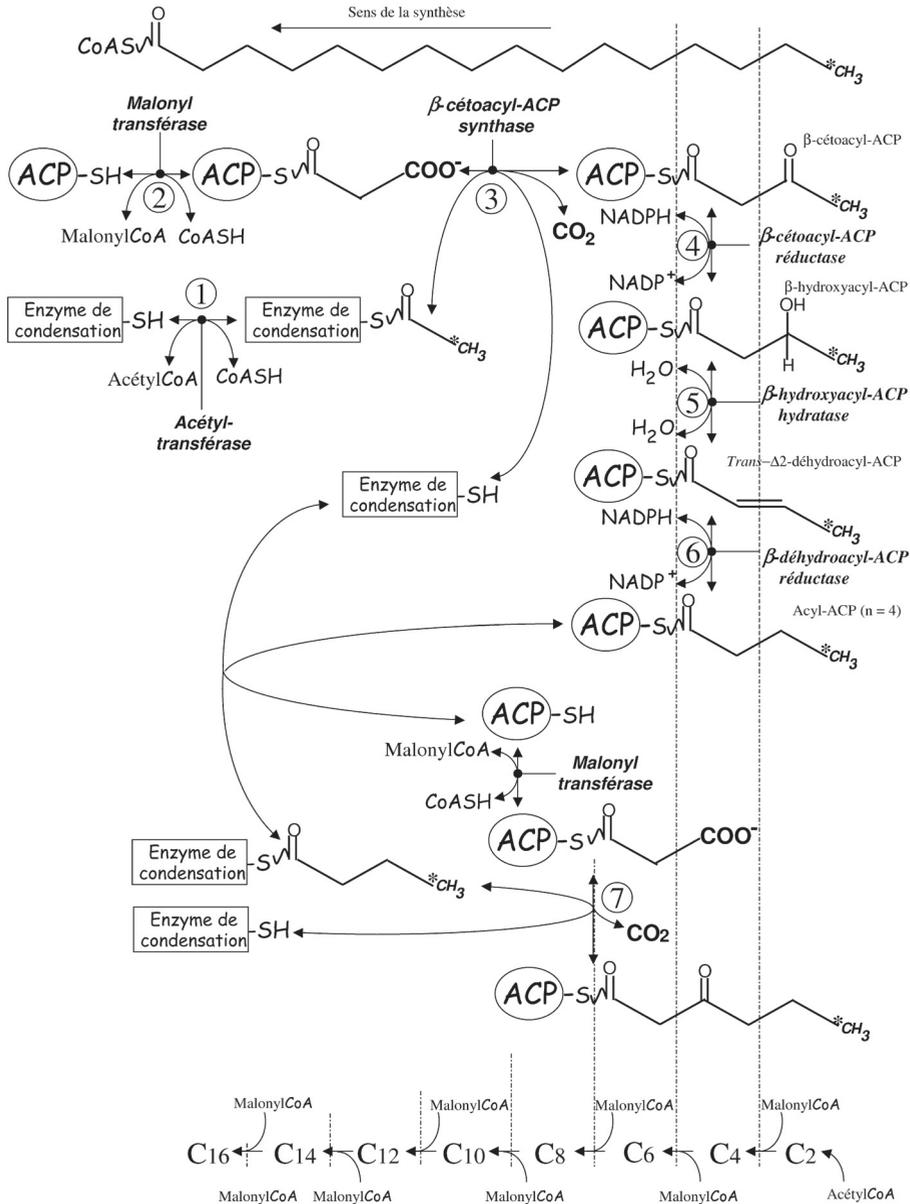


Figure 1.4. L'anabolisme des acides gras.

Les réactions anaboliques se déroulent par addition d'unités dicarbonées à partir de l'extrémité méthyle vers l'extrémité portant la fonction carboxylique. Le premier cycle de réactions notées de 1 à 7, aboutit à la formation de butyrylCoA. Le précurseur toujours attaché à l'ACP est ensuite allongé par la même séquence d'événements jusqu'au palmitoylCoA. Le groupe méthyle de l'acétylCoA qui devient le groupe méthyle terminal de l'acide gras est marqué par un astérisque. ACP : Acyl Carrier Protein.

4. Réduction du cétoacyl par la β -cétoacyl-réductase pour former un hydroxyacyl. Le cosubstrat donneur d'équivalents réducteurs est le NADPH.
5. Déshydratation du 3-hydroxyacyl-ACP par une déshydratase spécifique. Cette réaction de déshydratation fait apparaître une double liaison, plus exactement un trans- Δ^2 -déhydroacyl-ACP, ou trans- Δ^2 -énoyl-ACP.
6. Réduction par la β -déhydroacyl-ACP réductase ou énoyl réductase avec comme donneur d'équivalent réducteur le NADPH. Le premier cycle réactionnel aboutit donc à la synthèse du butyryl-ACP.
7. Le butyryl-ACP est transféré sur l'enzyme de condensation et un second cycle d'élongation comportant les mêmes étapes peut avoir lieu.

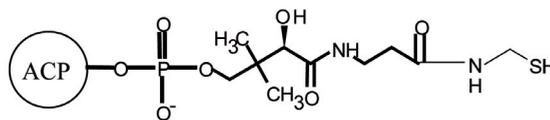
Le cycle suivant permet la synthèse du C6, le septième cycle réactionnel permet la formation du produit final le palmitoyl-ACP (C16) qui n'est plus un substrat pour l'enzyme de condensation et qui est libéré par une thiolase. Cette enzyme utilise le CoASH pour détacher le palmitate de l'ACP sous forme de palmitoylCoA.

Chaque addition d'un élément dicarboné sur l'acyle en voie de synthèse a donc nécessité, une molécule d'acétylCoA, qui a été carboxylée en malonyl CoA (une molécule d'ATP est nécessaire à la réaction de carboxylation) et deux équivalents réducteurs sous forme de NADPH. C'est une bonne illustration des trois préalables à la synthèse de molécules : énergie, équivalents réducteurs et précurseurs métaboliques.

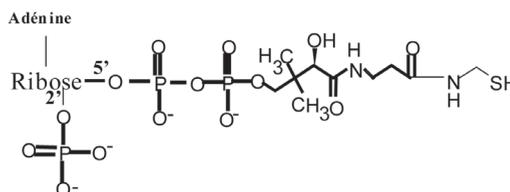
Encadré 1-1

La phosphopantéthéine : la clé du métabolisme des acides gras

Le groupement prosthétique de l'*Acyl Carrier Protein* (ACP) est formé de trois éléments : le phosphate, l'acide pantothénique (vitamine B5) et la cystéamine (produit de décarboxylation de la cystéine). Ce groupement prosthétique est appelé la phosphopantéthéine.



Le même module attaché sur l'Adénosine phosphorylée en 2' et en 5' donne le CoASH.



Les groupes acyles sont liés sur le groupement thiol terminal durant leur synthèse (ACP) ou leur dégradation (CoASH).

4.2. La β -oxydation ou hélice de Lynen

Le catabolisme des acides gras est effectué par une séquence répétée de quatre réactions en commençant par l'extrémité carboxylique (figure 1.5).

Le principe est d'introduire un groupement cétonique sur le carbone 3 (ou β) de manière à libérer les carbones 1 et 2 sous forme d'acétylCoA. Le catabolisme des acides ne s'effectue qu'avec un substrat préalablement activé, c'est-à-dire lié au coenzyme A (encadré 1.1). Il comporte les cinq étapes suivantes :

1. L'activation de l'acide gras en acyl CoA grâce à l'acylCoA synthase. Réaction couplée à l'hydrolyse de la liaison β de l'ATP. La formation de l'acylCoA libère donc de l'AMP et du pyrophosphate (en fait la réaction passe par un intermédiaire : l'acyl-AMP).
2. L'introduction d'une double liaison en isomérisation *trans* entre les carbones 2 et 3. L'acylCoA déshydrogénase, qui catalyse cette réaction, est une enzyme possédant comme groupement prosthétique le FAD. Cette déshydrogénation va conduire à la production d'un *trans*- Δ^2 -déhydroacylCoA et d'une enzyme possédant un groupement prosthétique réduit (E-FADH₂).
3. L'hydratation de la double liaison par la déhydroacylCoA hydratase. Cette hydratation stéréospécifique conduit au 3-hydroxyacylCoA.
4. Une seconde réaction de déshydrogénation qui convertit alors le groupement hydroxyle en cétone. L'hydroxyacylCoA déshydrogénase génère un cosubstrat réduit, le NADH.
5. Le clivage du 3-cétoacylCoA par la fonction thiol d'un CoASH. Ce clivage thiolytique est catalysé par une β -cétotliolase.

On remarque donc que les intermédiaires générés par la voie catabolique sont identiques à ceux formés au cours de la voie anabolique. Les réactions anaboliques étant effectuées alors que l'acyl en voie de synthèse est attaché à l'ACP, pour les réactions cataboliques le groupe acyle est attaché au coenzyme A.

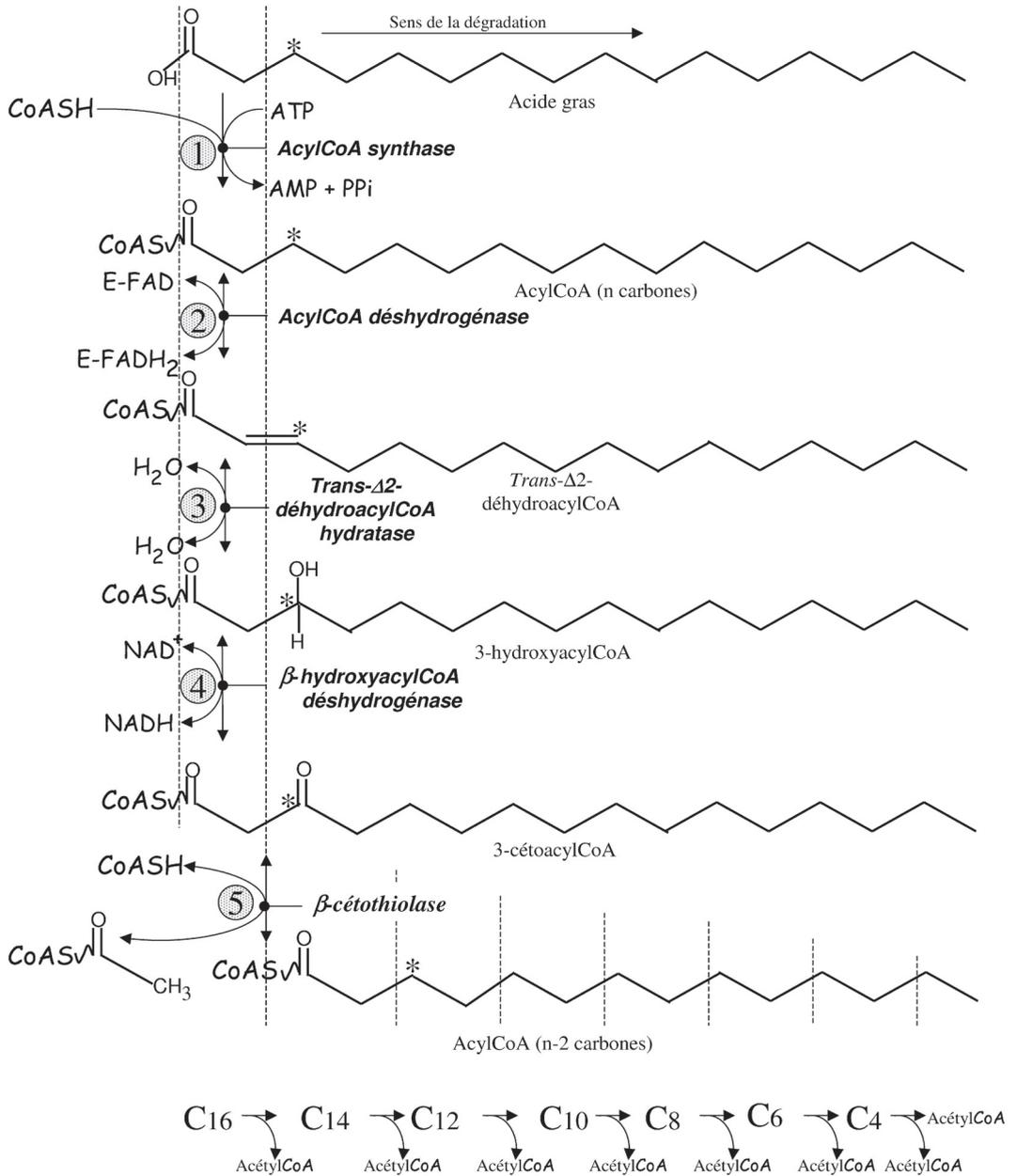


Figure 1.5. Le catabolisme des acides gras.

Les réactions cataboliques (β-oxydation) se déroulent grâce à la formation des mêmes intermédiaires que ceux de la voie anabolique, mais en sens contraire de la synthèse, c'est-à-dire de l'extrémité carboxylique vers le méthyle terminal. Les réactions notées de 1 à 5 donnent naissance aux intermédiaires qui sont attachés au Coenzyme A. Le carbone β, qui est oxydé, est marqué par un astérisque.

5. Le cycle de Krebs

Le cycle de Krebs ou cycle citrique est la voie où convergent les catabolismes des glucides, des lipides et celui des acides aminés. Le produit final de ce métabolisme est réutilisé comme précurseur, ce qui signifie que la suite des réactions peuvent être écrites sous forme d'un cycle. Le cycle de Krebs est un métabolisme qui produit des équivalents réducteurs à destinée énergétique (NADH et E-FADH₂) mais aussi des précurseurs métaboliques. L'ensemble des réactions permet de libérer deux molécules de CO₂ à partir d'un groupement acétyle. Ce carbone complètement oxydé est libéré par des réactions de décarboxylation qui, en elles-mêmes, ne sont pas productrices d'énergie. Seule une liaison riche en énergie est produite par tour de cycle, c'est-à-dire pour deux CO₂ produits. Les réactions du cycle de Krebs sont illustrées dans la figure 1.6.

Le cycle débute par l'union d'une unité à quatre carbones : l'oxaloacétate, avec l'acétylCoA pour former du citrate et du CoASH. Cette réaction d'incorporation du groupe acétyle est catalysée par la citrate synthase.

Le citrate est ensuite isomérisé en isocitrate. Cette isomérisation est réalisée par une étape de déshydratation suivie par une étape d'hydratation. Le résultat est un échange d'un H avec une fonction OH. Ces deux étapes sont catalysées par l'aconitase car l'intermédiaire réactionnel est nommé le cis-aconitate.

Lors de l'étape suivante se produit la première libération de cosubstrats réduits (NADH) et de CO₂. L'isocitrate déshydrogénase catalyse une réaction d'oxydation de l'isocitrate qui conduit à la formation d'oxalosuccinate. Celui-ci perd rapidement sa fonction acide carboxylique sous forme de CO₂ pour former l' α -cétoglutarate ou oxo-2-glutarate.

La décarboxylation oxydative de l' α -cétoglutarate intervient à l'étape suivante. Cette réaction est calquée, quant à son mécanisme et à l'organisation du complexe enzymatique, sur la transformation du pyruvate en acétylCoA. Le complexe α -cétoglutarate déshydrogénase a besoin de deux cosubstrats le NAD⁺ et le CoASH et catalyse la décarboxylation de l' α -cétoglutarate avec libération de CO₂, production de NADH et de succinylCoA.

C'est la récupération de l'énergie du thioester du succinylCoA qui permet la formation du seul composé riche en énergie du cycle de Krebs : le GTP. La succinylCoA synthase, aussi appelée succinate thiokinase, catalyse cette réaction de formation du succinate.

La succinate déshydrogénase est responsable de la troisième sortie d'équivalents réducteurs du cycle de Krebs. Cette enzyme possède un groupement prosthétique, le FAD, qui est réduit lors de la formation du fumarate. Elle est différente des autres enzymes du cycle de Krebs car elle est intégrée à la membrane mitochondriale interne (c'est le complexe II des chaînes d'oxydations cellulaires).

Le fumarate est ensuite hydraté en malate par la fumarase (addition en trans), qui est finalement réoxydé en oxaloacétate par la malate déshydrogénase qui libère le dernier cosubstrat réduit (NADH).

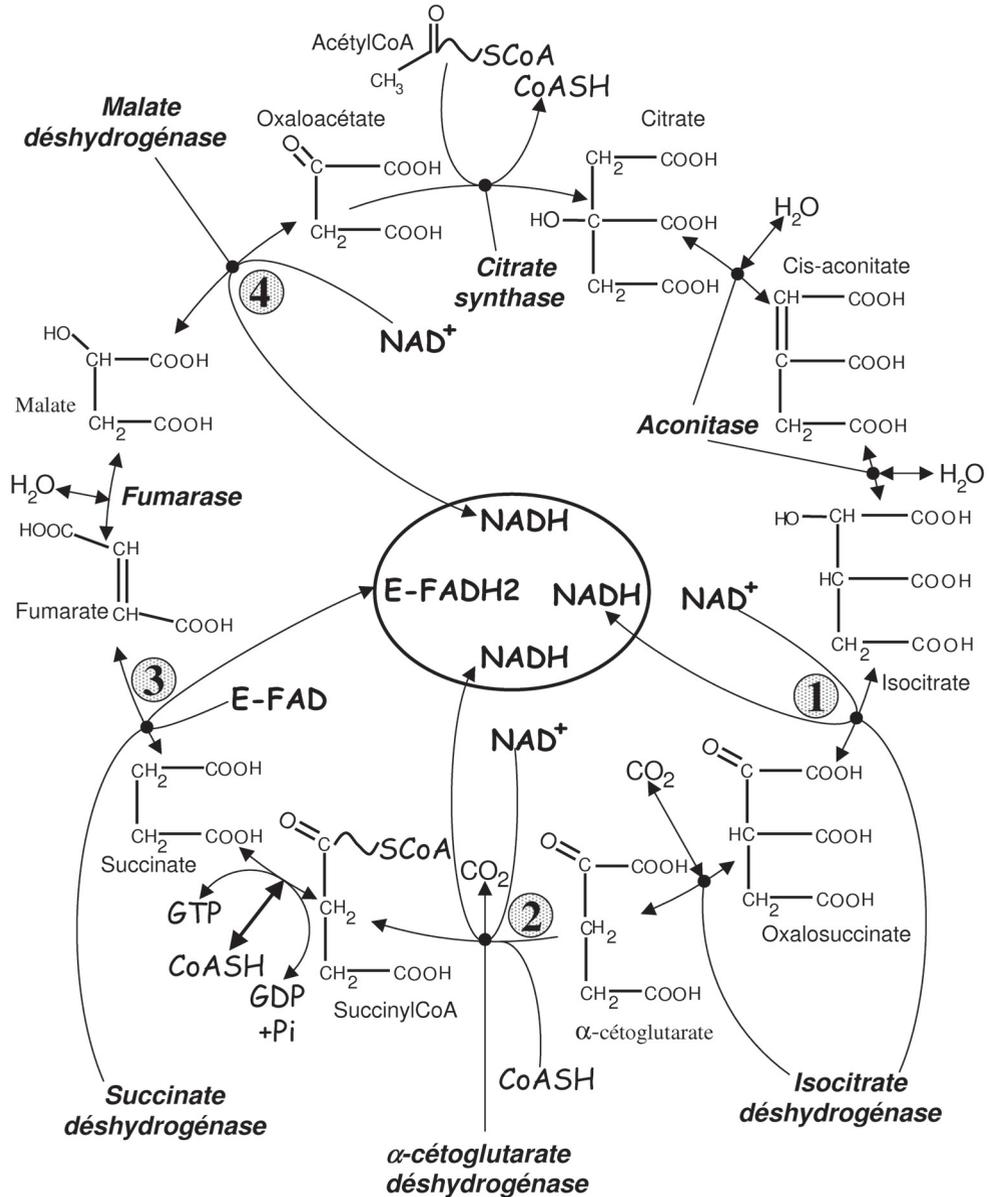


Figure 1.6. Le cycle de Krebs.

Les quatre réactions qui produisent des équivalents réducteurs sont numérotées de 1 à 4. Parmi les déshydrogénases concernées trois produisent des cosubstrats (NADH), une seule possède un groupement prosthétique qui se trouve réduit (FADH₂). Ces équivalents réducteurs sont réoxydés par les chaînes d'oxydations cellulaires couplées à la production d'ATP. Trois ATP pour la réoxydation d'un NADH, deux pour la réoxydation du groupement prosthétique de la succinate déshydrogénase (E-FADH₂). Les réactions 1 et 2 conduisent, par décarboxylation, à la libération du CO₂.