Succinate déshydrogénase, succinate et superoxydes : un carrefour génétique, épigénétique, métabolique, environnemental, explosif

Paule Bénit[1], Judith Goncalves[2], Riyad El-Khoury[3], Malgorzata Rak[1], Judith Favier[2], Anne-Paule Gimenez-Roqueplo[4] et Pierre Rustin[1*]

[1] Université Paris Cité, Inserm, NeuroDiderot, F-75019 Paris, France; paule.benit@inserm.fr
[2] Université Paris Cité, Inserm, PARCC, F-75015 Paris, France
[3] Département de pathologie et de médecine de laboratoire, Laboratoire de diagnostic neuromusculaire, Centre médical de l'Université américaine de Beyrouth, Beyrouth 1107 2020, Liban; re70@aub.edu.lb
[4] Département de Médecine Génomique des Tumeurs et des Cancers, AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, F-75015 Paris, France. anne-paule.gimenez-roqueplo@aphp.fr
* Correspondance : pierre.rustin@inserm.fr

Voir *Biomedicines* https://www.mdpi.com/2227-9059/10/8/1788 pour version anglaise

Résumé : Les recherches axées sur la succinate déshydrogénase (SDH) et son substrat, le succinate, ont culminé dans les années 50, accompagnant le développement rapide de la recherche dédiée à la bioénergétique et au métabolisme intermédiaire. Ceci a permis de découvrir l'implication de la SDH à la fois dans la chaîne respiratoire mitochondriale et dans le cycle de Krebs. Aujourd'hui, ce thème connaît un véritable renouveau suite à la découverte du rôle de la SDH et du succinate dans un sous-ensemble de tumeurs et de cancers chez l'homme. L'objectif de cette revue est d'éclairer les nombreuses questions encore sans réponse, allant des aspects fondamentaux aux aspects cliniquement orientés, jusqu'au danger de l'utilisation actuelle de la SDH comme cible pour une sous-classe de pesticides.

Mots-clés: Mitochondries ; Chaîne respiratoire ; Cycle de Krebs ; Succinate ; Cancer ; Encéphalopathie ; SDH, SDHI ; Mitotoxique; Oxytoxique ; pesticides.

1. Introduction

Comme d'autres enzymopathies du cycle de Krebs, le déficit en succinate déshydrogénase (SDH) a longtemps été considéré comme incompatible avec la vie humaine [1]. Pourtant, grâce à des investigations génétiques fondées sur des caractéristiques cliniques et des preuves biochimiques de déficits enzymatiques, un an après le déficit en fumarase en 1994 [2], le déficit en SDH a été reconnu comme une pathologie humaine, bien que considéré comme extrêmement rare [3]. Aujourd'hui, en 2022, un déficit en SDH a finalement été identifié dans tout un spectre de maladies humaines, entraînant des phénotypes inattendus et distants [4]. En retour, cela a mis en lumière des rôles imprévus de la SDH et de son substrat, le succinate, dans la

physiologie humaine et plus généralement dans les organismes vivants. Au fil des ans, un certain nombre de revues ont couvert la plupart des caractéristiques physiologiques et pathologiques associées à cette enzyme et aux segments métaboliques connexes dans un grand nombre d'organismes vivants [5-36].

Poussés par les développements récents dans des domaines scientifiques quelque peu éloignés, nous avons jugé utile de recueillir et d'analyser les données accessibles pour mettre en évidence des questions qui restent ouvertes. Ainsi, nous traitons dans cette revue les aspects biochimiques, métaboliques, génétiques, épigénétiques, cliniques liés à la SDH et au succinate, jusqu'au danger qui représente l'utilisation de substances empoisonnant la SDH qui, à concentration variable et aux côtés d'autres pesticides Mitotoxiques (ciblant les fonctions mitochondriales) et Oxytoxiques (ciblant les défenses antioxydantes et/ou augmentant le stress oxydatif), imprègnent la nature et les organismes qui y vivent.

2. Le carrefour du succinate : les acteurs enzymatiques et métaboliques

Grâce aux travaux de plusieurs biochimistes exceptionnels dans les années 50, les premières principales fonctions de la SDH (EC 1.3.5.1) dans les mitochondries des organismes aérobies ont été démêlées. La SDH a été montrée comme jouant un grand rôle dans le cycle de Krebs et dans la chaîne respiratoire (CR) [32, 37-39]. Chez les animaux, comme chez la plupart des organismes vivants, la SDH n'a pas d'isoforme cellulaire contrairement à la plupart des enzymes du cycle de Krebs à l'exception de la citrate synthase et de la succinyl-CoA ligase. En cas de dysfonctionnement ou de déficit en SDH, cela réduit la possibilité de contournements métaboliques simples.

2.1 L'enzyme succinate déshydrogénase

Chez la plupart des micro-organismes et des animaux, l'enzyme est composée de quatre sous-unités (Figure 1 ; SDHA à D ou SDH1 à 4 selon les organismes) toutes codées par des gènes nucléaires, ces derniers généralement très conservés au cours de l'évolution. Ceux-ci sont organisés en un opéron chez de nombreux procaryotes [40]. Vraisemblablement une illustration de l'origine archéobactérienne des mitochondries [41-43], SDH3 et SDH4, sont cependant encore codées dans l'ADN mitochondrial chez de nombreuses plantes terrestres, avec des exceptions [44]. Il est à noter que la composition et la fonction de l'enzyme végétale restent à préciser et diffèrent de celles bien caractérisées chez les mammifères et les bactéries [45]. La SDH semble y inclure jusqu'à quatre protéines supplémentaires [44, 46], protéines dont la fonction est encore inconnue. Il est à noter que l'enzyme est également associée aux membranes des thylakoïdes chez les cyanobactéries [47] et chez les chloroplastes de *Chlamydomonas* [48]. Chez les plantes supérieures, l'identification de la SDH dans les préparations de chloroplastes a été attribuée à la présence de mitochondries contaminant les préparations [49]. Il est à noter que la SDH est impliquée dans plusieurs rôles clés spécifiques chez les plantes tels que la fonction des stomates et l'assimilation de l'azote [50].

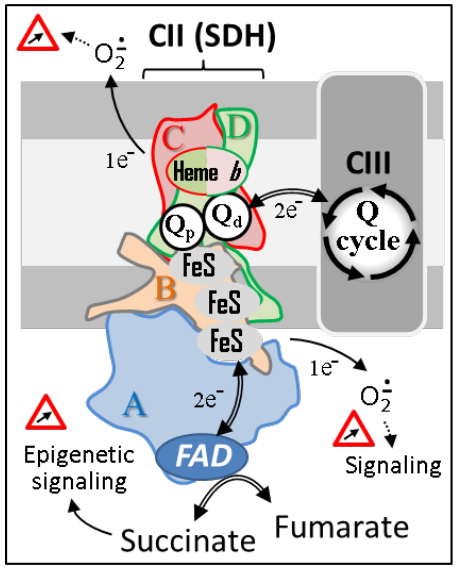

Figure 1. **La succinate déshydrogénase**

Les quatre sous-unités de la SDH (A-D) sont conservées lors de l'évolution du micro-organisme à l'homme, l'enzyme végétale a quatre sous-unités supplémentaires (E-H) dont la fonction reste à définir [44]. L'enzyme animale, au même titre que sa contrepartie végétale, réduit un pool spécifique d'ubiquinone. Celui-ci entre en concurrence avec d'autres pools de quinones, cinétiquement distincts, réduits par diverses déshydrogénases mitochondriales, pour la réduction des quinones associées au CIII. Selon l'état de réduction des centres redox de l'enzyme, la SDH générera des quantités variables de superoxydes utilisés pour la signalisation cellulaire mais qui, en excès, peuvent entraîner de multiples effets délétères. ATP, adénosine triphosphate ; CII, CIII, complexe de chaîne respiratoire II et III ; Dimethylmalo. dimethylmalonate ; FeS, centre fer-soufre ; FAD, flavine adénine dinucléotide lié à la sous-unité SDH-A ; Q, ubiquinone à chaîne latérale isoprénoïde de longueur variable selon les espèces (CoQ_{10} chez l'homme).

La sous-unité SDHA, également connue sous le nom de sous-unité flavoprotéine (Fp), abrite le ou les sites catalytiques/régulateurs liant les substrats organiques, le succinate ou le fumarate, et divers effecteurs, par exemple l'oxaloacétate, l'ATP, etc. [51]. La SDHA est associée à la membrane mitochondriale interne où elle fait face et fait saillie dans l'espace de la matrice mitochondriale. Avec la SDHB, elle catalyse l'activité phénazine méthosulfate - dichlorophénol indophénol (PMS-DCPIP) réductase, cela sans impliquer les sous-unités SDHC et D. Ces dernières sous-unités sont enchâssées dans la membrane interne et lient un cytochrome de type *b* dont la ou les fonctions ne sont pas encore clairement déterminées [52]. Les sous-unités SDHC et D sont souvent désignées comme les sous-unités d'ancrage assurant le flux d'électrons vers l'ubiquinone. Remarquablement, alors que d'autres complexes de la chaîne respiratoire peuvent avoir gagné des sous-unités supplémentaires ou au contraire perdu certaines ou toutes les sous-unités (par exemple, le complexe I de *Saccharomyces cerevisiae*), la SDH a une composition préservée pour toutes les espèces à de rares exceptions près. En plus des quatre sous-unités constitutives, plusieurs facteurs d'assemblage sont nécessaires pour la maturation des sous-unités individuelles et pour l'assemblage et le fonctionnement corrects de la SDH. SDHAF1 (ou LYRM8 ; SDH6 chez la levure) est une chaperonne impliquée dans la maturation de la SDHB en recrutant et en y insérant un cluster fer-soufre [53, 54] tout en offrant simultanément une protection contre les oxydants. Il a été suggéré que SDHAF1 agisse de concert avec SDHAF3 (SDH7 dans la levure) pour remplir sa fonction [54]. SDHAF2 (SDH5 chez la levure) semble nécessaire à la flavination de la sous-unité SDHA [55, 56]. SDHAF4 (SDH8 chez la levure) est

connue pour se lier à la sous-unité SDHA après flavination de celle-ci, offrant une protection contre les oxydants, tout en catalysant le bon assemblage du dimère catalytique avec la SDHB [57]. L'activité d'un ensemble de protéines supplémentaires assure le bon fonctionnement de la SDH. Ces protéines englobent celles impliquées dans l'assemblage des clusters fer-soufre, comme la frataxine [58]. Un déficit en frataxine est connu pour être à l'origine de l'ataxie de Friedreich. Cette ataxie se caractérise par une déficience généralisée des protéines mitochondriales contenant un cluster fer-soufre, dont la SDH [59, 60].

2.2 La mesure de l'activité SDH

L'estimation de l'activité SDH peut se faire de différentes manières selon le type de matériel biologique disponible et la nature de la question posée (Figure 2). La mesure de l'activité SDH peut être réalisée indépendamment de tout autre élément de la chaîne respiratoire. Ceci est généralement réalisé en estimant le taux de réduction d'une quinone exogène, utilisée comme accepteur d'électrons, en présence du substrat de l'enzyme, le succinate.

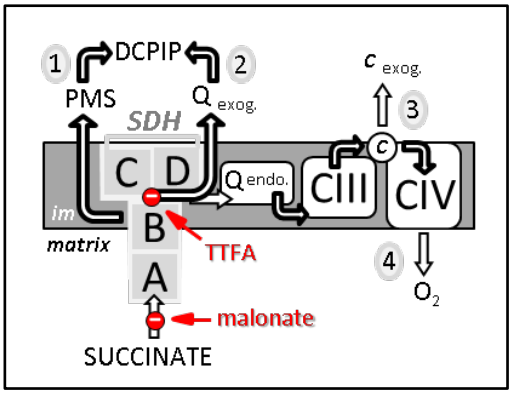

Figure 2. Quatre méthodes différentes pour estimer les activités liées à la SDH

Tout d'abord, la mesure depuis le succinate jusqu'au DCPIP *via* le PMS détermine l'activité de transfert d'électrons *via* les sous-unités SDHA et B (notée 1 sur le schéma). Cette activité est sensible au malonate mais insensible au TTFA. *Deuxièmement*, la réduction du DCPIP en présence d'un homologue à chaîne courte de l'ubiquinone, par ex. la décylubiquinone, mesure l'activité de la SDH à travers ses quatre sous-unités A-D. Cette activité (2) est à la fois sensible au malonate et au TTFA. *Troisièmement*, le taux de réduction du cytochrome *c* ajouté par le succinate (appelé activité succinate cytochrome *c* réductase) mesure l'activité couplée des complexes II et III (3). Cette activité combinée est souvent considérée comme une mesure de l'activité SDH, cette dernière représentant généralement l'étape catalytique limitant la vitesse (étape la plus lente). Cette activité est sensible au malonate, au TTFA et aux inhibiteurs de CIII, par ex. l'antimycine. *Quatrièmement,* la consommation d'oxygène dépendante du succinate (4) mesurée sur des mitochondries isolées, des fibres musculaires perméabilisées ou divers types de cellules perméabilisées, peut également être considérée comme reflétant l'activité SDH tant que les conditions utilisées (par exemple, intégrité des mitochondries et ADP non limitant disponible) font de la SDH le facteur limitant de la consommation d'oxygène. A-D, les quatre sous-unités SDH ; *c*, cytochrome *c* ; CIII, CIV, complexes III et IV de la chaîne respiratoire ; DCPIP, dichlorophénol indophénol; endo., endogène; exog., exogène (ajouté de l'extérieur); im, membrane interne des mitochondries ; PMS, phénazine méthosulfate; Q endo., quinone endogène, c'est-à-dire ubiquinone ; Q exog., quinones ajoutées de l'extérieur, par ex. la décylubiquinone; TTFA, thénoyltrifluoroacétone.

Ce test suppose que l'enzyme soit librement accessible au substrat et à l'accepteur. Par conséquent, il ne peut pas être effectué directement sur des cellules ou des tissus intacts. Pour cela, membrane plasmique et membranes mitochondriales externes peuvent être rendues perméables en utilisant des détergents doux comme la digitonine ou la saponine qui solubilisent le cholestérol des membranes. Cette étape est couplée à la déstabilisation de la membrane mitochondriale interne par un ou deux cycles congélation-décongélation [61]. Le DCPIP est utilisé dans l'évaluation de l'activité SDH afin de maintenir les quinones ajoutées à l'état oxydé. La réduction du DCPIP est facilement suivie en spectrophotométrie [62]. L'utilisation d'un inhibiteur spécifique tel que le malonate permettra de vérifier la spécificité de la mesure, c'est-à-dire qu'il s'agit bien de l'oxydation du succinate. Il est à noter que ce test ne doit pas être utilisé pour mesurer la sensibilité de l'enzyme aux inhibiteurs se liant au domaine de liaison des quinones sur l'enzyme, tels que les fongicides SDHI (inhibiteur de SDH), car ils entrent en compétition avec les quinones exogènes ajoutées au domaine de liaison des quinones. Comme alternative pour éviter l'ajout de quinones externes, il est possible de mesurer l'activité combinée des CII + III. En effet, en présence de cytochrome *c* ajouté, l'accepteur terminal du CIII, l'activité SDH est estimée en activité succinate-cytochrome *c* réductase (SCCR) (figure 2). L'activité SCCR est quantifiée par spectrophotométrie en suivant la réduction du cytochrome *c*. Ce test est spécifique mais nécessite de vérifier que l'activité du CIII est bien supérieure à celle du SDH, faute de quoi cette dernière sera sous-estimée. Dans ces conditions, il devient plus réaliste de mesurer la sensibilité de la SDH aux inhibiteurs interagissant avec le site de liaison des quinones, comme les SDHI. Cette inhibition est maintenant juste modulée par l'affinité de l'inhibiteur pour la SDH et la teneur en quinone endogène. Enfin, l'activité SDH peut être mesurée dans des conditions impliquant une structure mitochondriale préservée. Dans ce cas, il est possible de mesurer la consommation d'oxygène liée à l'oxydation du succinate, à l'aide de mitochondries isolées ou de cellules dont la membrane plasmique, riche en cholestérol, est perméabilisée par une petite quantité de digitonine. Dans ce test, une grande partie de la chaîne respiratoire est impliquée (CIII, CIV et CV). Il est à noter que dans ces conditions, il convient de vérifier qu'aucun des segments de la chaîne respiratoire impliqués n'est limitant pour l'oxydation du succinate.

Quelle que soit la méthode choisie, il est judicieux de coupler l'activité SDH à celle d'enzymes complémentaires mesurée dans strictement les mêmes conditions. Le mieux consiste à exécuter séquentiellement ces mesures au cours d'un test donné [62]. Il faut en effet garder à l'esprit que dans de nombreuses conditions le nombre de mitochondries évolue considérablement (jusqu'à 10 fois) [63]. Malgré une telle variation, les rapports entre les activités des enzymes de la chaîne respiratoire qui sont séquentiellement mesurées resteront globalement inchangés [64].

2.3 Une régulation très particulière mais pleine de sens

Dans les mitochondries, en conditions aérobies, la SDH catalyse l'oxydation du succinate en fumarate dans le cadre des métabolons connus pour orchestrer la matrice mitochondriale riche en protéines (jusqu'à 500 mg/ml, soit une densité proche de celle trouvé dans un cristal de protéine [65]). Dans ce milieu dense, les enzymes et les cofacteurs sont fonctionnellement regroupés, mais pas nécessairement constamment et uniformément dans tout l'espace de la matrice [66-69]. Les électrons dérivés de l'oxydation du succinate en fumarate passent à travers

une série de centres redox vers un pool de quinone situé à proximité. Contrairement à d'autres complexes RC, le transfert d'électrons à travers SDH se produit sans pompage de protons dans l'espace intermembranaire.

La SDH semble jouer des rôles largement similaires et essentiels dans tous les organismes vivants, ce qui fait écho à sa composition conservée au cours de l'évolution à travers les espèces. Cette remarquable conservation explique sans doute la sensibilité commune de l'enzyme à une grande variété d'inhibiteurs quels que soient les organismes dont elle est issue [70]. De manière remarquable, la SDH fait partie des enzymes de la chaîne respiratoire dont les activités se sont avérées étonnamment résistantes à la chaleur [71]. En outre, des études sur le meltome cellulaire ont identifié des sous-unités SDH parmi les protéines cellulaires très résistantes à la chaleur [72]. Le regroupement des mitochondries libérant de la chaleur dans les cellules permet aux processus nécessitant de la chaleur d'avoir lieu [73]. Avec un point de fusion proche de 60°C, les sous-unités SDH ont donc la capacité intrinsèque de fonctionner de manière stable dans un contexte mitochondrial chaud atteignant 50°C ; une température vérifiée expérimentalement dans une série croissante de lignées cellulaires [74]. Fait intéressant, l'écart entre les valeurs de haute température mesurées localement dans les mitochondries et les prédictions théoriques se trouve progressivement comblé par des preuves croissantes de variations inattendues de la conductivité thermique intracellulaire [75]. Cela pourrait correspondre à l'idée que des pics de température transitoires se produisent afin de permettre un différentiel de chaleur significatif entre les mitochondries, ou une partie de celles-ci, et le cytosol environnant les mitochondries dans des conditions spécifiques [76] .

La SDH, également connue sous le nom de complexe II de la CR, ne fait pas partie des supercomplexes de la CR identifiés qui impliquent des combinaisons et des rapports variables de complexes I, III et IV [77]. Néanmoins, avec la protéine 1 de la cassette de liaison à l'ATP mitochondriale (mABC1), le transporteur de phosphate, le translocateur de nucléotides adénilyque et l'ATP synthase, il a été rapporté que le complexe II ou une partie de celui-ci faisait partie d'un complexe multiprotéique (mitoKATP) conférant une activité canal K^+ sensible à l'ATP aux mitochondries [78]. Il convient de noter que la composition des supercomplexes de la CR peut varier avec les conditions physiologiques et peut même être hétérogène au sein d'une mitochondrie [79, 80]. L'identification des supercomplexes qui isolent cinétiquement les pools d'ubiquinone implique des échanges redox à travers des pools d'ubiquinone spatialement distants [81]. Le niveau de réduction d'un pool de quinones donné dépend en outre des propriétés cinétiques de la déshydrogénase liée au pool. Une telle compartimentation cinétique est vraisemblablement vraie pour toutes les déshydrogénases, par exemple, SDH (CII), glycérol 3 phosphate déshydrogénase, dihydroorotate déshydrogénase, NADH déshydrogénase (CI), déshydrogénases impliquées dans l'oxydation des acides gras, etc. (Figure 3). Lorsqu'elles sont actives, toutes ces déshydrogénases sont susceptibles de fournir des électrons aux supercomplexes de la CR avec un pompage de protons pour une réduction ultime de l'oxygène en eau par le complexe IV. La compartimentation implique également la coexistence de sous-groupes d'ubiquinone connaissant une réduction variable au sein d'une même mitochondrie. Un pool d'ubiquinone localement fortement réduit pourra favoriser une interaction directe avec l'oxygène et la production subséquente de superoxydes par une réaction d'auto-oxydation. Une réduction élevée de la quinone peut également rendre thermodynamiquement possible le flux d'électrons inverse à travers des centres redox, pour peu qu'un accepteur d'électrons soit

quantitativement disponible. Typiquement, ce type de réaction est favorisé par des conditions hypoxiques favorisant la réduction des quinones. Ainsi, entraînée par le succinate, la réduction de l'ubiquinone par la SDH peut inverser le flux d'électrons à travers le CI, entraînant la réduction du NAD^+ [82]. Finalement, en présence de fumarate et de quinones réduites, les équilibres redox peuvent transformer la réaction de la SDH ($\Delta G0 = 0$ kJ/mol) en une fumarase réductase conduisant à la production de succinate [83].

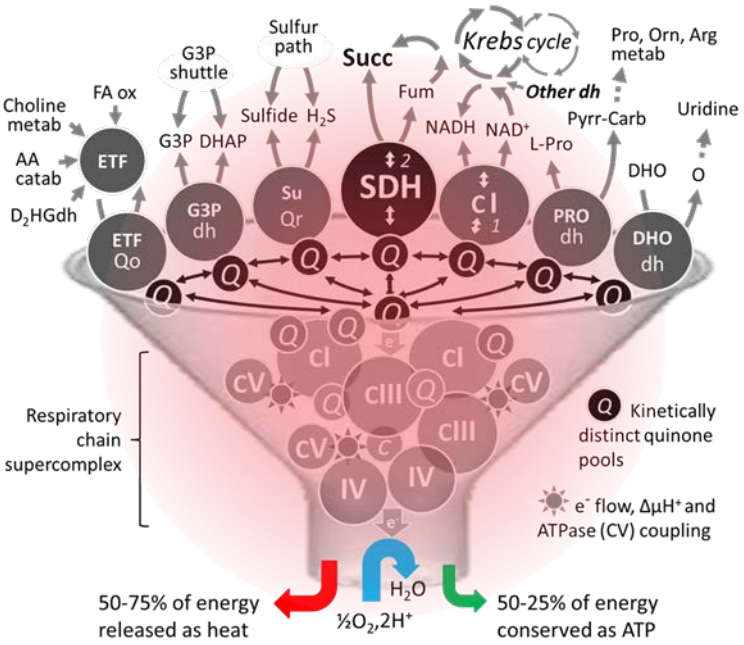

Figure 3. Un diagramme schématique non conventionnel présentant la succinate déshydrogénase parmi certaines de ses concurrentes/collègues pour l'accès aux supercomplexes existant dans la chaîne respiratoire chauffante.

Le nombre de déshydrogénases capables de réduire une partie de l'ubiquinone mitochondriale varie selon les organismes. A côté de leur activité, leur distribution et leur proportion peuvent différer sensiblement selon les organes, notamment chez l'homme. En raison de cette compétition, une faible variation (<20%) peut avoir des conséquences pathologiques importantes chez l'homme [84]. Abréviations/symboles : AA catab, catabolisme des acides aminés ; Arg, arginine ; dh, déshydrogénase; DHO, dihydroorotate; DHAP, phosphate de dihydroxyacétone; D2HGdh, D-2-hydroxyglutarate déshydrogénase; ETF, flavoprotéine de transfert d'électrons ; FA ox, oxydation des acides gras β ; Fumée, fumarase ; G3P, glycérol-3-phosphate ; H2S, sulfure d'hydrogène ; métab, métabolisme ; Orn, ornithine; O, orotate ; Pro, proline ; Pyrr-Carb, pyrroline 5-carboxylate ; Q, pool (ubi)quinone ; Qo, quinone oxydase; Qr, quinone réductase; Succ, succinate ; SuQr, sulfure quinone réductase; I-V, complexes de la chaîne respiratoire I-V.

Contrairement à d'autres complexes de la CR, la SDH est activée dans des conditions où les pools d'ubiquinone de la CR sont plutôt réduits, par exemple sous anaérobiose. De plus, l'activité de la SDH est régulée par divers cofacteurs. Par exemple, la liaison de l'ATP à la SDHA est connue pour réguler positivement l'activité de la SDH lorsque les mitochondries sont dans ce que l'on appelle l'état mitochondrial 4 (rapport ATP/ADP élevé) qui est marqué par une force

motrice proton otrice accrue [86]. Inversement, la liaison de l'oxaloacétate à la SDHA régule à la baisse, ou même inhibe complètement, l'activité de la SDH dans l'état 3 (ADP/ATP élevé) [87,88]. L'OAA se lie de manière compétitive au site de liaison du succinate [89] et régule ainsi le taux d'oxydation du succinate [82,90].

Ainsi, la SDH a la particularité de fonctionner aussi bien à l'état réduit (état 4) qu'à l'état oxydé (état 3). Cela a un impact sur le statut de ses centres redox (1 Flavine, 3 FeS, 1 hème) qui peuvent être partiellement réduits dans les états 3 et 4. Le niveau de réduction de ces centres redox est connu pour contrôler la production de superoxydes par la SDH. Ainsi, plutôt que le taux de flux d'électrons à travers l'enzyme, c'est le niveau de réduction enzymatique qui détermine l'ampleur de la production de superoxydes [91]. Ainsi, une inhibition similaire du flux d'électrons provoquée par le malonate (liaison sur le site du substrat sur la sous-unité Fp) et la thénoyltrifluoroacétone (TTFA) (liaison sur le site de liaison des quinones sur l'enzyme) (Figure 2) entraîne des effets opposés en termes de production de superoxydes due à des effets divergents sur l'état des centres redox. Ce découplage potentiel entre les taux de flux d'électrons et les niveaux de production des superoxydes rend hasardeux la prédiction et la quantification des conséquences réelles des mutations génétiques ou des inhibiteurs chimiques.

Une abondante littérature est consacrée au rôle des superoxydes dans la vie cellulaire, allant de la physiologie à la pathologie [92]. Ainsi, par la production de superoxydes, la SDH peut intervenir dans de nombreux processus cellulaires clés. De plus, contrairement à de nombreux processus mitochondriaux liés à la CR qui ont tendance à ralentir dans des conditions réduites, qui favorisent la production de superoxydes, la succinate déshydrogénase maintient une activité soutenue et représente une source pérenne de superoxydes. Cependant, cette implication dans la production de superoxyde doit être étroitement régulée car les superoxydes sont impliqués dans de nombreux processus cellulaires vitaux, notamment la différenciation cellulaire, la prolifération cellulaire et la mort cellulaire. Traitant des particularités de la production de superoxydes par la SDH, différentes études se sont focalisées sur l'existence de micro-domaines impliqués dans la production de superoxydes au niveau enzymatique [93]. Ainsi, il a été montré que le flux inverse d'électrons à travers le CI n'est pas à l'origine de la production de superoxydes liée au métabolisme du succinate [94].

Comme de nombreuses enzymes du métabolisme intermédiaire, l'activité de la succinate déshydrogénase varie selon les organismes et les organes, et selon leurs demandes métaboliques variables et fluctuantes, chacune spécifique aux tissus et aux types cellulaires [64]. En effet, comparée aux activités des autres complexes de la CR qui semblent majoritairement conservées entre les tissus, l'activité du complexe II varie dans des proportions importantes d'un tissu à l'autre [61]. Par exemple, chez l'homme, l'activité de la SDH dans le foie ou le rein est supérieure à celle du complexe III, ce qui permet à la SDH de rester dans un état réduit, même lorsque le complexe III est activé (état de phosphorylation 3). Les activités d'autres composants de la CR peuvent également varier d'un tissu à l'autre (par exemple la glycérol 3-phosphate déshydrogénase dont la présence n'est pas ubiquitaire [64]), mais leurs activités ne dépassent pas la capacité de la CR à faire face à leur activité réductrice. Ces enzymes restent vraisemblablement oxydées lorsque la CR fonctionne librement. Le taux de diffusion des quinones dans la membrane mitochondriale entre les différentes déshydrogénases et les complexes de la CR doit également être pris en compte. Ce taux peut différer entre les tissus selon la composition et l'organisation des membranes mitochondriales, étant par ailleurs affecté

par l'existence longtemps ignorée de super complexes dans la CR. Cette discussion a lieu car l'état de réduction des centres redox de toutes ces enzymes, jusqu'à onze sites répertoriés dans les mitochondries dont ceux de la SDH et de la G3Pdh, détermine leur propension à générer des superoxydes, si importants dans la physiologie cellulaire [95].

3. L'imbroglio métabolique mitochondrial et cellulaire

Bien que le cycle de Krebs ait été initialement décrit comme formant une seule entité, il semble qu'il soit en fait composé d'au moins deux segments (Figure 4), qui se distinguent par une cinétique d'écoulement spécifique [98]. Le segment du cycle de Krebs dans lequel la SDH est engagée représente une voie par laquelle le glutamate (provenant éventuellement de la glutamine) peut être remplacé par l'acétyl-CoA (provenant éventuellement du pyruvate) comme source de carbone pour le cycle de Krebs. La multiplicité des voies métaboliques et l'organisation spatiale des protéines matricielles en métabolons ont été étudiées et décrites dans les mitochondries de seulement quelques tissus de quelques espèces. En effet, cette complexité intra-mitochondriale préfigure davantage les multiples possibilités d'interaction au sein du contexte métabolique cellulaire changeant dans lequel fonctionnent les mitochondries. Il est donc déraisonnable de réduire le fonctionnement des mitochondries à un schéma simple et généralisable à toutes les situations, à tous les organismes et à leurs organes. Certains éléments fonctionnels se retrouveront cependant dans toutes les mitochondries, mais leurs dispositions et niveaux d'activité varient dans des proportions très importantes [64].

Une revue rapide de la littérature scientifique des vingt dernières années montre que le taux de succinate et l'activité des enzymes et protéines le produisant, utilisant ou ciblés par ce métabolite, ainsi que les signaux redox dépendants du succinate, doivent être très étroitement contrôlés dans la plupart des organismes [23, 99, 100]. Cela met en évidence la particularité et le rôle stratégique que jouent l'acide organique lui-même et les enzymes associées dans la physiologie cellulaire.

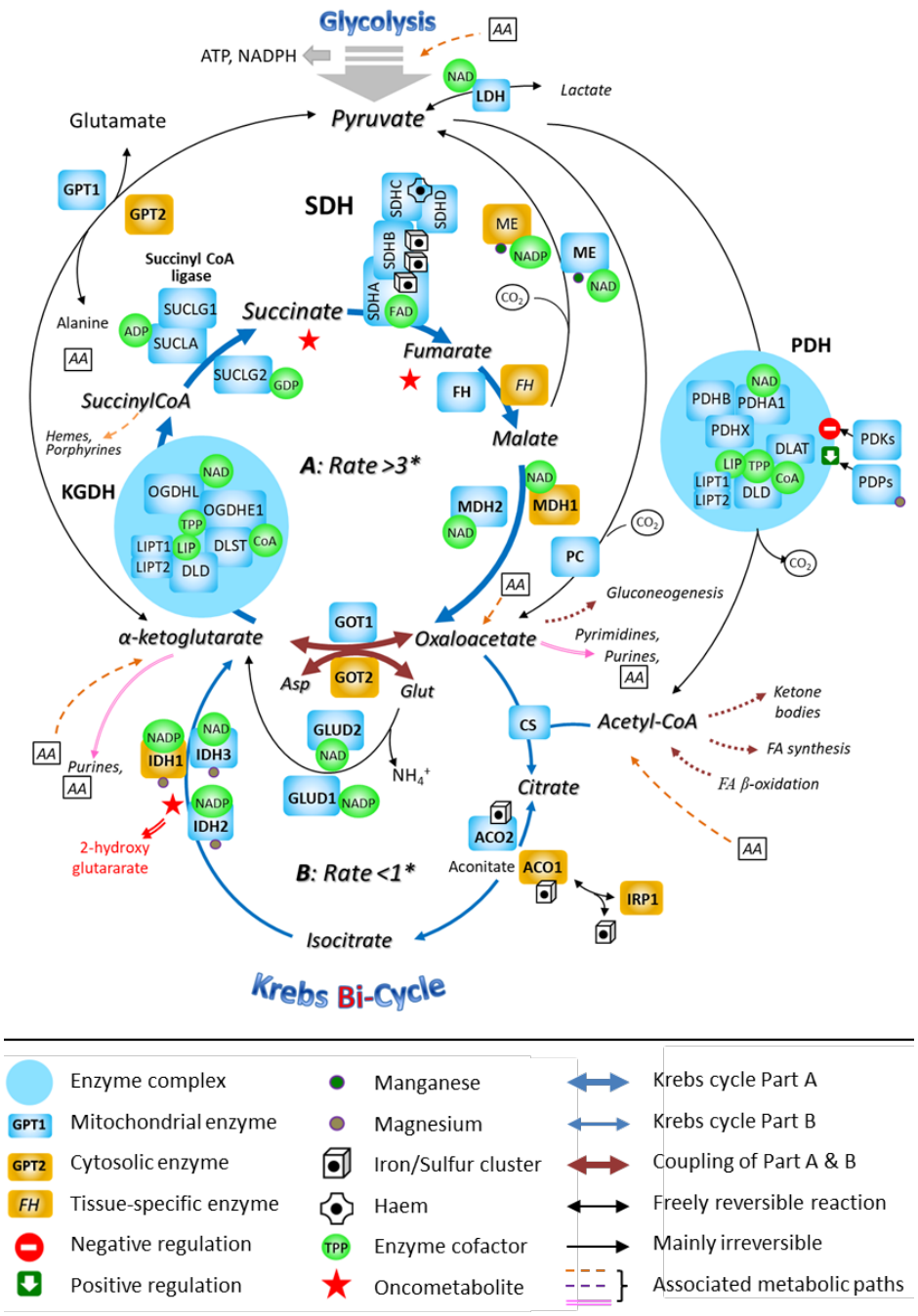

Figure 3. **L'implication de la SDH mitochondriale dans le segment rapide du bi-cycle de Krebs**

Le cycle de Krebs est représenté comme composé de deux parties en raison des différentes vitesses qui ont été mesurées entre chaque partie A et B. * Flux respectifs à travers les segments A et B du bi-cycle en nmol/min/mg prot. Abréviations : ACO, aconitase ; ADP, adénosine-diphosphate ; AG, acide gras ; CoA, coenzyme A ; CS, citrate-synthase; DLAT, dihydrolipoamide-S-acétyl-transférase (E2); DLD, dihydrolipoamide-déshydrogénase (E3); DLST, di-hydrolipoamide-S-succinyl-transférase (E2) ; FH, fumarate-hydratase ; GDP, guano-sine-diphosphate ; GPT, glutamate-pyruvate-transaminase ; GOT, glutamate-oxaloacétate-transaminase ; GLUD, glutamate-déshydrogénase ; IDH, iso-citrate-déshydrogénase ; IRP, protéine sensible au fer ; LDH, lactate-déshydrogénase ; LIP, acide lipoïque ; LIPT1, 2 : lipoyltransférase ; MDH, malate-déshydrogénase ; ME, enzyme malique ; NAD, nicotinamide-adénine-dinucléotide ;

NADP, nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate ; OGDH, oxoglutarate-déshydrogénase (α-cétoglutarate-déshydrogénase ; OGDHE1 : E1 ; OGDHL, semblable à E1) ; PC, pyruvate-carboxylase ; PDH, pyruvate-déshydrogénase (PDHA1 et PDHB, sous-unités α et β de E1) ; PDHX, composé pyruvate-déshydrogénase X ; PDK, pyruvate-déshydrogénase-kinases ; PDP, pyruvate-déshydrogénase-phosphatase ; TPP, thiamine-pyrophosphate ; SDH, succinate-déshydrogénase ; SUCL, succinyl Coa-ligase.

4. Génétique et épigénétique : *SDH* et succinate

Les gènes codant pour les sous-unités SDH ont maintenant été séquencés chez de nombreuses espèces, allant des micro-organismes aux mammifères supérieurs. L'analyse comparative des séquences indique une conservation spectaculaire des gènes codant pour les quatre sous-unités centrales de l'enzyme avec de légères variations [70]. Des paralogues de gènes *SDH* (*Sdh3* et *Sdh4*) ont été rapportés chez *Saccharomyces cerevisiae* [101], tandis que l'expression d'un paralogue *Sdh3* dispensable s'est avérée expliquer la résistance à un inhibiteur de la SDH dans un autre champignon, *Zymoseptoria tritici* [102]. Divers mécanismes, à savoir l'épissage alternatif [103], l'utilisation de promoteurs [104] ou des modifications post-transcriptionnelles [105], contribuent de manière significative à la grande variation de l'expression des sous-unités SDH. Notamment, l'épissage alternatif de *SDHC* a été décrit chez l'homme et signalé comme jouant un rôle dans des pathologies humaines rares [103].

Le métabolisme sous-tend toute la vie cellulaire. En retour, la cellule doit détecter l'état nutritionnel, en utilisant plusieurs réseaux de signalisation. Ainsi de nombreuses enzymes modifiant la chromatine répondent aux métabolites et aux cofacteurs enzymatiques métaboliques. Par exemple, il a été démontré que l'histone acétyltransférase utilise l'acétyl-CoA comme cofacteur, l'activité des PARP et des sirtuines dépend du NAD, celle de la lysine déméthylase 1 du FAD, tandis que les méthyl transférases agissant sur l'ADN et les histones dépendent de la S-adénosyl-méthionine (SAM) [106]. Enfin, les activités de plusieurs dioxygénases catalysant l'hydroxylation des protéines dépendante de l'α-cétoglutarate (par exemple, HIF 1α), ainsi que les activités des déméthylases de l'ADN de la famille TET et des histones lysine déméthylases contenant un domaine C Jumonji sont sensibles à l'équilibre α-cétoglutarate/succinate. Chez l'homme, le rôle spécifique du succinate dans ces réactions cruciales a été mis en lumière lorsque des mutations dans des gènes codant pour diverses sous-unités SDH ont été découvertes [15, 107, 108]. Les métabolites et cofacteurs mitochondriaux ont jusqu'à présent été considérés principalement comme des sources et des régulateurs de l'énergie cellulaire via la synthèse d'ATP. On sait désormais qu'ils jouent des rôles infiniment plus complexes qui restent encore largement à décortiquer [5]. Ces mécanismes longtemps ignorés contrôlent par le remodelage de l'épigénome, et de manière très coordonnée, les activités mitochondriales, la prolifération et la mort cellulaire ainsi que la différenciation cellulaire chez tous les organismes vivants [109].

La plupart des enzymes modifiant la chromatine utilisent des intermédiaires importants du métabolisme mitochondrial et cytosolique comme cofacteurs. Selon l'apport alimentaire, le niveau et la distribution des métabolites vont varier et affecteront donc l'expression d'un grand nombre de gènes en modulant l'activité des voies épigénétiques et des enzymes de modification de la chromatine. Considérant que la méthylation de l'ADN et chaque modification post-traductionnelle (PTM) des protéines peuvent être affectées par de nombreuses voies

métaboliques, l'épigénome pourrait agir comme un capteur de l'ensemble du réseau métabolique.

À la suite d'une diminution de l'activité de l'une quelconque des enzymes du cycle de Krebs, l'activité globale du cycle peut diminuer, tant que l'enzyme affectée contrôle la vitesse du segment où elle agit. Simultanément, un sous-ensemble des intermédiaires du cycle peut s'échapper de la matrice mitochondriale et s'accumuler dans le cytosol entraînant un déséquilibre des acides organiques non seulement au sein des mitochondries mais plus généralement dans la cellule. En cas de blocage de la SDH, il a été établi dès 2005 que le succinate s'accumulait dans les cellules jusqu'à perturber l'équilibre avec l'α-cétoglutarate, ce qui altérait l'activité de la prolyl-hydroxylase qui contrôle la voie sensible à l'hypoxie [110]. Cette perturbation est maintenant reconnue comme déclenchant la tumorigenèse et le cancer [111,112].

5. Un éventail inattendu de maladies humaines

Les **m**utations germinales hétérozygotes dans les gènes du complexe SDH (*SDHx*) (*SDHA, SDHB, SDHC, SDHD* et *SDHAF2*), gènes qui agissent comme suppresseurs de tumeurs, prédisposent aux phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) et rarement aux tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), les carcinomes rénaux et les adénomes hypophysaires. Les mutations germinales associées aux gènes *SDHx* (substitution ou délétion) ont une transmission autosomique dominante, ce qui implique la survenue d'un événement génétique somatique secondaire à un locus génique spécifique (perte de l'allèle de type sauvage ou perte de l'hétérozygotie, une autre variante génétique dans l'allèle trans, hyperméthylation ou épimutation du promoteur) pour déclencher la tumorigenèse. Les premières mutations d'un gène *SDHx* (*SDHD*) ont été rapportées chez des patients atteints de PPGL en 2000 [113]. Aujourd'hui, on pense que 40% des PPGL sont héréditaires et qu'environ la moitié d'entre eux portent une mutation germinale dans des gènes codant pour des enzymes du cycle des acides tricarboxyliques telles que la succinate déshydrogénase (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2), la fumarate hydratase (FH), la malate déshydrogénase (MDH2) et la dihydrolipoyl S-succinyltransférase du complexe 2-oxoglutarate déshydrogénase (DLST), ainsi que des composants de la navette malate-aspartate tels que le transporteur oxoglutarate/malate (SLC25A11) ou l'aspartate amino-transférase mitochondrial (GOT2), qui conduisent toutes au cancer via différents mécanismes, y compris des modifications épigénétiques [114].

Les paragangliomes sont des tumeurs neuroendocrines rares qui peuvent se développer dans les paraganglions parasympathiques et sympathiques, de la base du crâne à la région pelvienne, tandis que les phéochromocytomes surviennent dans la médullosurrénale. Les tumeurs productrices de catécholamines (phéochromocytome et paragangliome fonctionnel) sont des affections sévères, parfois révélées par des urgences vitales ou par une hypertension et/ou des morbidités cardiovasculaires. Les paragangliomes non-sécrétant sont le plus souvent localisés au niveau de la tête et du cou et se révèlent par une masse cervicale ou une perte auditive. Les recommandations internationales stipulent que les patients affectés devaient être référés à des centres experts multidisciplinaires pour l'imagerie, le traitement et la prise en charge. La résection chirurgicale ou les radiations thérapeutiques sont généralement discutées comme premières options [99]. Les PPGL deviennent métastatiques dans environ 15 % des cas [115].

L'étude de patients atteints de PPGL liée à des mutations *SDHx* a révélé des corrélations phénotype-génotype intéressantes, mais qui restent mystérieuses. Les patients porteurs de variants pathogènes *SDHD* développent principalement des tumeurs multiples de la tête et du cou, tandis que les patients porteurs de variants pathogènes *SDHB* développent généralement des paragangliomes extra-surrénaliens, rétropéritonéaux ou pelviens. L'identification d'une mutation germinale du gène *SDHB* est un facteur de risque de malignité. Néanmoins, quel que soit le gène *SDHx* muté, les porteurs de mutation peuvent présenter tout le spectre de la maladie. Un consensus international sur le dépistage initial et le suivi des porteurs asymptomatiques de la mutation SDHx a été publié en 2021 [112,116].

Un autre type de néoplasie liée aux gènes *SDHx* sont les tumeurs stromales gastro-intestinales communément appelées GIST déficientes en SDH. Environ 50% des GIST déficientes en SDH sont causées par une hyperméthylation du promoteur *SDHC* (épimutation), 30% par une mutation germinale dans *SDHA* et 20% à 30% dans *SDHB, SDHC* ou *SDHD*. Les GIST déficientes en SDH sont généralement diagnostiquées chez les enfants et les jeunes adultes. Elles semblent être spécifiquement situées dans l'estomac. Souvent indolentes, elles peuvent être multifocales et métastatiques. Les carcinomes rénaux déficients en SDH sont rares, représentant moins de 1 % des carcinomes rénaux. Dans la plupart des cas, ils sont causés par une mutation du gène *SDHB* et diagnostiqués chez un jeune adulte [117]. Les adénomes hypophysaires déficients en SDH sont des tumeurs bénignes, traitées par chirurgie et/ou agonistes dopaminergiques, ils peuvent produire de la prolactine et/ou de l'hormone de croissance ou être non fonctionnelles. Seulement dans de très rares cas, la causalité entre les variants des gènes *SDHx* et les adénomes hypophysaires a été clairement établie [118]. L'immunohistochimie SDHB est un outil bien validé pour détecter les néoplasies liées à la SDH après une intervention chirurgicale. Quelle que soit la sous-unité SDH mutée, une perte d'expression de la protéine B est observée dans le tissu tumoral. De plus, l'immunohistochimie le la SDHA détecte spécifiquement les tumeurs liées à la *SDHA* [119]. Le profilage des métabolites tumoraux montre également une haute performance diagnostique et constitue une méthode alternative efficace [120]. Récemment, une approche *in vivo* a été développée pour confirmer le statut muté d'un gène *SDHx* d'une tumeur par spectroscopie de résonance magnétique du proton, qui est capable de détecter un pic de succinate témoignant de l'accumulation de succinate dans la tumeur résultant de l'inactivation de la succinate déshydrogénase [121].

Les dernières formes de maladies causées par des déficiences en SDH sont les déficiences du complexe mitochondrial II provoquant des troubles neurodégénératifs autosomiques récessifs progressifs précoces dus à des variants pathogènes composites homozygotes ou hétérozygotes d'un gène *SDHx*. La plupart des individus cliniquement affectés rapportés dans la littérature présentent des variants pathogènes dans le gène *SDHA* et présentent un syndrome de Leigh, une encéphalopathie épileptique et une cardiomyopathie [122]. Des variants pathogènes moins courants impliquant les gènes *SDHB*, *SDHD* et *SDHAF1* ont également été rapportés [25, 123]. La première mutation récessive du gène *SDHA* a été signalée chez deux enfants, frère et sœur, diagnostiqués dans la petite enfance pour un syndrome de Leigh typique, caractérisé par l'hypo densité de la substance blanche révélée par une tomodensitométrie (CT scan). Ils ont tous deux présenté une évolution assez similaire de la maladie, marqué par un développement normal jusqu'à 10 mois, puis ils ont rapidement présenté une rigidité marquée, des signes bilatéraux du

tractus pyramidal, une cécité corticale et des difficultés à avaler des liquides. Ils sont morts dans leur deuxième année de vie. La mutation identifiée provoque une déficience sévère mais partielle de l'activité SDH, entraînant une atteinte tissu-spécifique [3]. Des variants génétiques bi-alléliques ont été rapportés dans le gène *SDHB* chez une douzaine de patients développant une leucoencéphalopathie infantile [124]. Des mutations hétérozygotes composites du gène *SDHD* ont été également identifiées. La première fois chez une fille atteinte d'encéphalomyopathie et présentant des signes biochimiques de déficit isolé du complexe mitochondrial II, décédée à 10 ans puis chez un nourrisson atteint de cardiomyopathie mortelle et de déficit du complexe mitochondrial II porteur d'une mutation homozygote *SDHD* [125] [126].

6. Un contexte environnemental préoccupant

L'acide succinique est un constituant naturel de pratiquement tous les tissus organiques, variant en quantité selon le moment et les conditions. Sa distribution n'est pas seulement limitée aux organismes, mais s'étend également à leurs produits biologiques, cas du miel par exemple [127]. Le succinate joue un rôle fondamental dans de nombreux processus moléculaires, cellulaires et physiologiques clés. La modulation de l'apport de succinate représente donc un moyen par lequel la physiologie des organismes peut être affectée. Ainsi, le succinate une fois à disposition des micro-organismes intestinaux peut également affecter la physiologie de leur hôte [128,129]. Le succinate est très stable. L'ambre de la Baltique, issu principalement de la fossilisation de la résine de conifère, en contient jusqu'à 8 % à sa surface, d'où le nom d'acide ambré parfois donné au succinate [127]. Il convient également de mentionner qu'un nombre important de vertus, notamment en termes de santé humaine, ont été attribuées au succinate, ce qui a permis un commerce soutenu pendant de nombreuses années. Actuellement, le succinate est produit commercialement et approuvé par la Food & Drugs Administration (FDA) des États-Unis.

6.1. Inhibiteurs naturels de la SDH

Compte tenu du rôle crucial du métabolisme du succinate, il n'est pas surprenant que de nombreux organismes, y compris les humains, tentent de se débarrasser des prédateurs et des ravageurs en ciblant leur capacité à métaboliser le succinate. Parmi divers composés ciblant diverses fonctions mitochondriales (mitotoxiques) ou/et le métabolisme cellulaire de l'oxygène (oxytoxiques), de nombreuses plantes produisent un sous-groupe de composés susceptibles de cibler la SDH (Figure 5). Ainsi, le malonate s'accumule dans plusieurs familles de plantes, fréquemment dans les légumineuses. Chez le pois chiche, le malonate est l'acide prédominant dans les racines et les nodules, mais pas dans les feuilles. Cela a été considéré comme une indication d'un rôle défensif pour ces parties de plantes [130]. D'autre part, plusieurs bactéries, champignons, mammifères et plantes possèdent la capacité de métaboliser le malonate [131, 132]. Le malonate pourrait également avoir des effets bénéfiques. Le malonate injecté par voie intracoronaire, ainsi que le diméthyle malonate que l'on trouve dans plusieurs plantes (par exemple, *Ananas comosis*, *Myrtus communis*, *Astragalus sp*), offrent une protection cardio contre les lésions d'ischémie-reperfusion. Cependant, en raison de ses effets secondaires toxiques, l'administration systémique de malonate chez les animaux est exclue [133,134]. Une autre substance inhibant la SDH, l'atpénine A5, est connue comme un antibiotique antifongique.

L'atpénine A5 est également assez active contre les nématodes et la SDH humaine (IC_{50}, respectivement 12 et 3,7 nM). Cet atepenine a été initialement extrait de *Penicillium sp*. De la même manière que le malonate ou le diméthyle malonate, l'atpenin A5 est cardio-protecteur. La protection cardio offerte par ces inhibiteurs de la SDH a été attribuée à une activation potentielle des canaux K^+ mitochondriaux dont la relation avec la SHD reste obscure [135,136]. De plus, la modulation de l'activité SDH par ces effecteurs a un effet cardioprotecteur imprévisible [137]. Remarquablement, ces molécules ne se lient pas de la même manière à la SDH. Alors que le malonate est bien connu comme un inhibiteur compétitif de l'enzyme au niveau du site de liaison au substrat, l'atpénine A5 est un inhibiteur hautement spécifique du site de liaison à l'ubiquinone. Dans la mesure ou il a été rapporté que la liaison à ces deux sites différents sur la SDH a des effets opposés en termes de production de superoxyde (Figure 5), il semble difficile d'envisager la modulation de la production de superoxyde (par la SDH) comme un instrument de cardio protection.

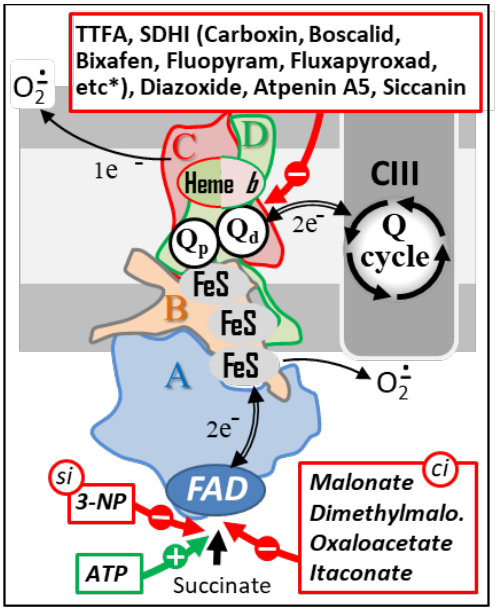

Figure 5. Inhibiteurs naturels et chimiques de la SDH

Les sites d'action d'une série d'inhibiteurs de la SDH parmi les plus connus sont indiqués par des flèches rouges. Un sous-ensemble de ces inhibiteurs (en bas) agit soit comme inhibiteurs compétitifs (ci) soit comme inhibiteurs suicides (si) en se liant à la sous-unité SDHA. L'ATP, qui est également capable de se lier à cette même sous-unité, agit comme un activateur de l'activité SDH (flèche verte). Un autre groupe d'inhibiteurs agit en interagissant avec le site de liaison des quinones endogènes (Top). Ce type d'inhibiteurs comprend un grand nombre de molécules utilisées comme fongicides en agriculture (*une liste plus complète des inhibiteurs SDHI peut être trouvée à http://endsdhi.com/wp-content/uploads/2022/04/SDHI- structure-15-avril-22.pdf). ATP, adénosine triphosphate ; CII, CIII, complexes II et III de la chaîne respiratoire; FeS, centre fer-soufre; FAD, flavine adénine dinucléotide; 3-NP, acide 3 nitropropionique; Q, ubiquinone à chaîne latérale isoprénoïde de longueur variable selon les espèces (CoQ_{10} chez l'homme).; Qp, Qd, sites de liaison Q proximaux et distaux, respectivement.

Plusieurs autres inhibiteurs de SDH ont été identifiés, principalement dans des plantes ou des micro-organismes. Le 3-nitropropionate (3-NP), également connu sous le nom de bovinocidine ou acide hiptagénique, est un glycoside présent dans de nombreux champignons. On le trouve également dans la partie supérieure de nombreuses plantes où il est facilement libéré dans l'intestin des herbivores, lui permettant d'exercer son effet toxique [138] [139]. Le 3-NP est retrouvé chez *Indigofera tinctoria* une plante vénéneuse utilisée pour préparer la teinture à l'indigo [140]. Il s'agit d'un inhibiteur suicide de la SDH qui présente des propriétés antimycobactériennes et est utilisé pour les soins de la peau. Cette toxine peut également provenir d'aliments contaminés par *Aspergillus sp*. Le 3-NP a été utilisé pour générer des modèles de la maladie de Huntington, une maladie neurodégénérative caractérisée cliniquement par des problèmes initiaux d'humeur ou de capacités mentales, suivis d'un manque général de coordination et d'une démarche instable [141]. Chez le rat, le 3-NP entraîne des anomalies comportementales, avec somnolence et activité générale déprimée, aboutissant finalement à un coma, imitant dans une certaine mesure la maladie de Huntington [142]. Le 3-NP a également été utilisé chez la souris, où il provoque une ataxie [143], chez la drosophile [144] et chez le babouin [145]. La siccanine est un autre inhibiteur de la SDH, initialement isolé d'un champignon pathogène, qui a été récemment proposé comme nouvel agent chimiothérapeutique [146]. La promysaline, un métabolite secondaire ciblant la SDH, produit par la bactérie *Pseudomonas putida*, a été proposée pour inhiber la croissance d'un autre *Pseudomonas*, un pathogène Gram négatif, *Pseudomonas aeruginosa* [147,148]. Les inhibiteurs de la SDH sont également présents en tant que métabolites secondaires dans diverses souches de *Penicillium roqueforti* utilisées dans le célèbre fromage français Roquefort.

6.2. Inhibiteurs chimiques : poisons et médicaments

Outre ces inhibiteurs naturels de SDH, toujours confinés localement, l'industrie agrochimique produit et recommande l'utilisation généralisée d'inhibiteurs de la SDH, connus sous le nom de SDHI pour contrer la prolifération de champignons ou de nématodes sur les semences, les plantes et leurs produits, les fruits et les légumes. En quelques décennies seulement, les SDHI se sont trouvés être massivement disséminées dans la nature, imprégnant désormais les organismes vivants et l'ensemble de la biosphère. La dissémination de pesticides non spécifiques tels que les SDHI, parmi divers pesticides, a déjà des conséquences dévastatrices, illustrées par l'effondrement majeur des populations d'insectes et d'oiseaux pour ne citer que les organismes concernés les plus visibles [149,150]. Il est également important de noter qu'il n'est pas vraiment possible de quantifier l'impact des SDHI sur les micro-organismes du sol en termes de populations et d'équilibres respectifs. Concernant la santé humaine, il est devenu cauchemardesque d'estimer l'impact de n'importe quelle substance, y compris donc les molécules SDHI, en tenant compte du nombre de molécules utilisées, de leurs changements fréquents et de l'exposition variable de la population.

Du fait de leur usage généralisé, les SDHI sont désormais omniprésents dans les différents compartiments de la biosphère (terre, eau, air) y compris les aires protégées [149]. La concentration généralement faible de ces inhibiteurs peut être fonctionnellement contrebalancée par la présence simultanée de plusieurs dizaines, voire plus, de molécules toxiques [151], notamment de composés affectant soit les mitochondries (Mitotoxiques) soit le métabolisme de l'oxygène (Oxytoxiques), modifiant la détoxification des dérivés réactifs de l'oxygène, ou en

favorisant la production. Le rôle de ce mélange de pesticides est régulièrement pointé du doigt dans la perte de biodiversité. Il peut également avoir un rôle dans l'évolution de diverses maladies humaines où l'activité mitochondriale, en particulier la SDH, est altérée [152]. En effet, alors que les maladies humaines provenant de mutations/pertes d'un gène *SDHx* sont maintenant pleinement reconnues, le mécanisme de progression de la maladie est loin d'être compris. Comme dans la plupart des maladies mitochondriales, une expression variable, ou un temps d'apparition variable, a pu être observé au sein même d'une même famille. Ainsi, à côté des facteurs génétiques individuels, cela laisse place à la modulation de la maladie par des facteurs externes supplémentaires.

À cet égard, pour ne parler que des maladies où la SDH est affectée, l'altitude a été identifiée par des études de population, comme un modificateur phénotypique dans les paragangliomes héréditaires de type 1, résultant de mutations d'un gène *SDHx*, preuve pointant vers un défaut de détection de l'oxygène [153]. La dérégulation de HIF1α a d'ailleurs été reconnue comme instrumentale pour ce processus sensible à l'oxygène. L'oxygène a également été reconnu comme un modificateur phénotypique dans une maladie mitochondriale telle que l'ataxie de Friedreich où la SDH est impliquée et la signalisation des défenses antioxydantes cellulaires est affaiblie [154]. Plus généralement, les stress oxydatifs induits par l'environnement sont connus comme des acteurs clés dans l'évolution des troubles neurodégénératifs associés aux mitochondries et du vieillissement [155]

L'utilisation généralisée de SDHIs est connue pour entraîner l'apparition rapide, en quelques années, de nombreuses espèces fongiques mutées et résistantes [156, 157]. Cela rend l'utilisation à long terme de chaque SDHI problématique et a entraîné un renouvellement plus rapide des SDHIs de dernière génération dont il a été démontré qu'elles interfèrent avec d'autres protéines de liaison à l'ubiquinone telles que celles impliquées dans le complexe III [152]. D'autre part, l'utilisation généralisée des SDHIs augmente le risque d'apparition de micro-organismes dangereux résistants aux médicaments, y compris de champignons [156,158,159]. Ceux-ci, avec des avantages potentiels de croissance, pourraient à l'avenir devenir multirésistants , et donc incontrôlables et voir leurs cibles élargies à de nombreux microorganismes, plantes et tout autre organisme vivant.

7. Remarques finales

La conclusion qui se dégage de cette revue couvrant un large champ de connaissances scientifiques est que nous sommes confrontés à plus de questions que de réponses malgré les travaux colossaux menés par tant de scientifiques sur la SDH et son substrat, le succinate, depuis près d'un siècle. Ceci est vrai quel que soit l'angle sous lequel est abordé le sujet, que ce soit à partir de l'enzyme ou de son substrat.

Pour commencer par l'aspect le plus fondamental : le transfert d'électrons à travers la SDH conserve encore une part de mystère. Par exemple, la fonction du composant hèmique de SDH est encore hypothétique. Agit-il comme une source ou un piège vis-à-vis des superoxydes, ou les deux ? De plus, plusieurs centres redox ont la capacité de générer des superoxydes mais lequel (ou lesquels) d'entre eux est impliqué dans cette production reste non connu dans de nombreuses conditions. De plus, la production de superoxydes dépend de l'état de réduction de ces centres redox, mais quelle est la relation entre la vitesse du flux d'électrons à travers

l'enzyme et cet état de réduction. En d'autres termes, la relation entre le niveau d'activité du complexe et la production de superoxydes reste à établir.

Une autre question non résolue concerne les interactions de la SDH avec d'autres complexes et supercomplexes du RC, ou d'autres constituants de la membrane mitochondriale interne et de la matrice. Il faut souligner que de telles interactions peuvent varier dans le temps selon les conditions, les organismes, les organes ou encore selon la localisation de l'enzyme dans l'espace mitochondrial de nature hétérogène. La simplification excessive de ces aspects, souvent mise en œuvre pour des raisons pédagogiques honorables, aboutit à des modèles structurels et fonctionnels irréalistes qui ne correspondent en rien à la réalité complexe et variable.

Concernant la dichotomie des présentations cliniques associées aux mutations des différents gènes codant pour la SDH, initialement discutée principalement sur la base des gènes des sous-unité SDH trouvés mutés [160], il faut d'abord noter qu'outre un certain chevauchement des présentations cliniques des présentations distinctes supplémentaires ont également été rapportées, par exemple une cardiomyopathie isolée [126, 161]. Ensuite, il est à noter que des présentations cliniques contrastées similaires ont été rapportées associées à des mutations de la plupart des enzymes du cycle de Krebs, dont la fumarase, une enzyme tétramérique codée par… un seul gène [2,162].

Quant au substrat de la SDH, le succinate, il est connu depuis longtemps pour être un intermédiaire clé du métabolisme mitochondrial et par conséquent de tout le métabolisme intermédiaire. Le succinate a également un rôle bien établi dans la production d'énergie mitochondriale dépendante de l'oxygène sous forme de chaleur ou d'ATP. Encore une fois, ce rôle est variable selon les organismes, les organes et les situations, d'où un enchevêtrement difficile à réduire à des schémas métaboliques trop simplifiés. La question est loin d'être académique à l'heure où des représentations *in silico* assistées par ordinateur du métabolisme à partir de tels schémas sont proposées pour éclairer l'effet des inhibiteurs sur le métabolisme [163]. Ainsi, il a été « démontré » qu'un blocage de la SDH (en l'occurrence par un SDHI) chez l'homme ne devrait pas entraîner d'accumulation de succinate, ignorant le grand nombre d'études qui ont mesuré cette accumulation résultant d'inhibiteurs ou d'anomalies génétiques [106,110,123,164-170]. Une telle accumulation est maintenant utilisée en routine pour détecter des tumeurs liées à des défauts de SDH [121].

On sait également aujourd'hui que le succinate est un oncométabolite clé agissant à la fois sur la différenciation et la prolifération cellulaire, notamment grâce à son action sur plusieurs méthylases impliquées dans le contrôle de l'expression du génome. Ainsi les équilibres métaboliques impliquant le succinate jouent un rôle crucial lors du développement des organismes vivants. Par l'intermédiaire des prolyl hydroxylases dépendantes du succinate, il contrôle également la réponse à des facteurs importants pour les organismes aérobies et leurs diverses réponses à l'hypoxie. Là encore, l'enchevêtrement des fonctions impliquant le succinate, même en ne considérant qu'un seul organisme, apparaît tel qu'il ne peut être résumé dans des schémas trop simplifiés.

Dans un tel contexte, il faut comprendre, comme l'ont fait Singer et ses collègues il y a 40 ans [171,172], le risque majeur pour l'ensemble de la biosphère, y compris l'homme [173], d'utiliser ce carrefour métabolique comme cible traitement de longue durée.

Contributions des auteurs : Cette revue est le fruit d'une rédaction collaborative impliquant tous les co-auteurs cités.

Conflits d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

References

1. Tyler, D. *The Mitochondrion in Health and Diseases*; VCH Publishers, Inc.: New York, 1992; pp. 1-557.
2. Bourgeron, T.; Chretien, D.; Poggi-Bach, J.; Doonan, S.; Rabier, D.; Letouze, P.; Munnich, A.; Rotig, A.; Landrieu, P.; Rustin, P. Mutation of the fumarase gene in two siblings with progressive encephalopathy and fumarase deficiency. *J Clin Invest* **1994**, *93*, 2514-2518.
3. Bourgeron, T.; Rustin, P.; Chrétien, D.; Birch-Machin, M.; Bourgeois, M.; Viegas-Pequignot, E.; Munnich, A.; Rotig, A. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet* **1995**, *11*, 144-149.
4. Rustin, P.; Munnich, A.; Rotig, A. Succinate dehydrogenase and human diseases: new insights into a well-known enzyme. *Eur J Hum Genet* **2002**, *10*, 289-291.
5. Bénit, P.; Letouze, E.; Rak, M.; Aubry, L.; Burnichon, N.; Favier, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Rustin, P. Unsuspected task for an old team: succinate, fumarate and other Krebs cycle acids in metabolic remodeling. *Biochim Biophys Acta* **2014**, *1837*, 1330-1337, doi:S0005-2728(14)00100-5 [pii] 10.1016/j.bbabio.2014.03.013.
6. Lancaster, C.R. Succinate:quinone oxidoreductases: an overview. *Biochim Biophys Acta* **2002**, *1553*, 1-6.
7. Gomez, C.; Bandez, M.J.; Navarro, A. Pesticides and impairment of mitochondrial function in relation with the parkinsonian syndrome. *Front Biosci* **2007**, *12*, 1079-1093, doi:2128 [pii] 10.2741/2128.
8. Ayala, A.; Venero, J.L.; Cano, J.; Machado, A. Mitochondrial toxins and neurodegenerative diseases. *Front Biosci* **2007**, *12*, 986-1007, doi:2119 [pii] 10.2741/2119.
9. Huang, S.; Millar, A.H. Succinate dehydrogenase: the complex roles of a simple enzyme. *Curr Opin Plant Biol* **2013**, *16*, 344-349, doi:S1369-5266(13)00027-7 [pii] 10.1016/j.pbi.2013.02.007.
10. Jain-Ghai, S.; Cameron, J.M.; Al Maawali, A.; Blaser, S.; MacKay, N.; Robinson, B.; Raiman, J. Complex II deficiency--a case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* **2013**, *161A*, 285-294, doi:10.1002/ajmg.a.35714.
11. Ishii, T.; Miyazawa, M.; Onouchi, H.; Yasuda, K.; Hartman, P.S.; Ishii, N. Model animals for the study of oxidative stress from complex II. *Biochim Biophys Acta* **2013**, *1827*, 588-597, doi:S0005-2728(12)01073-0 [pii] 10.1016/j.bbabio.2012.10.016.
12. Grimm, S. Respiratory chain complex II as general sensor for apoptosis. *Biochim Biophys Acta* **2013**, *1827*, 565-572, doi:S0005-2728(12)01032-8 [pii] 10.1016/j.bbabio.2012.09.009.
13. Rutter, J.; Winge, D.R.; Schiffman, J.D. Succinate dehydrogenase - Assembly, regulation and role in human disease. *Mitochondrion* **2010**, *10*, 393-401, doi:S1567-7249(10)00035-8 [pii] 10.1016/j.mito.2010.03.001.
14. Rasheed, M.; Tarjan, G. Succinate Dehydrogenase Complex: An Updated Review. *Arch Pathol Lab Med* **2018**, *142*, 1564-1570, doi:10.5858/arpa.2017-0285-RS.
15. Ackrell, B.A. Cytopathies involving mitochondrial complex II. *Mol Aspects Med* **2002**, *23*, 369-384.
16. Verma, S.; Shakya, V.P.S.; Idnurm, A. Exploring and exploiting the connection between mitochondria and the virulence of human pathogenic fungi. *Virulence* **2018**, *9*, 426-446, doi:10.1080/21505594.2017.1414133.
17. Jodeiri Farshbaf, M.; Kiani-Esfahani, A. Succinate dehydrogenase: Prospect for neurodegenerative diseases. *Mitochondrion* **2018**, *42*, 77-83, doi:S1567-7249(16)30241-0 [pii] 10.1016/j.mito.2017.12.002.

18. Aldera, A.P.; Govender, D. Gene of the month: SDH. *J Clin Pathol* **2017**, doi:jclinpath-2017-204677 [pii] 10.1136/jclinpath-2017-204677.
19. Settas, N.; Faucz, F.R.; Stratakis, C.A. Succinate dehydrogenase (SDH) deficiency, Carney triad and the epigenome. *Mol Cell Endocrinol* **2018**, *469*, 107-111, doi:S0303-7207(17)30392-1 [pii] 10.1016/j.mce.2017.07.018.
20. Rouault, T.A.; Maio, N. Biogenesis and functions of mammalian iron-sulfur proteins in the regulation of iron homeostasis and pivotal metabolic pathways. *J Biol Chem* **2017**, *292*, 12744-12753, doi:S0021-9258(20)40046-8 [pii] 10.1074/jbc.R117.789537.
21. Bezawork-Geleta, A.; Rohlena, J.; Dong, L.; Pacak, K.; Neuzil, J. Mitochondrial Complex II: At the Crossroads. *Trends Biochem Sci* **2017**, *42*, 312-325, doi:S0968-0004(17)30008-7 [pii] 10.1016/j.tibs.2017.01.003.
22. Hollinshead, K.E.; Tennant, D.A. Mitochondrial metabolic remodeling in response to genetic and environmental perturbations. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* **2016**, *8*, 272-285, doi:10.1002/wsbm.1334.
23. Tretter, L.; Patocs, A.; Chinopoulos, C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* **2016**, *1857*, 1086-1101, doi:S0005-2728(16)30059-7 [pii] 10.1016/j.bbabio.2016.03.012.
24. Eniafe, J.; Jiang, S. The functional roles of TCA cycle metabolites in cancer. *Oncogene* **2021**, *40*, 3351-3363, doi:10.1038/s41388-020-01639-8 10.1038/s41388-020-01639-8 [pii].
25. Fullerton, M.; McFarland, R.; Taylor, R.W.; Alston, C.L. The genetic basis of isolated mitochondrial complex II deficiency. *Mol Genet Metab* **2020**, *131*, 53-65, doi:S1096-7192(20)30200-6 [pii] 10.1016/j.ymgme.2020.09.009.
26. Moog, S.; Lussey-Lepoutre, C.; Favier, J. Epigenetic and metabolic reprogramming of SDH-deficient paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* **2020**, *27*, R451-R463, doi:10.1530/ERC-20-0346 ERC-20-0346.R1 [pii].
27. Rahman, S.; Thorburn, D. Nuclear Gene-Encoded Leigh Syndrome Spectrum Overview. **1993**, doi:NBK320989 [bookaccession].
28. Hadrava Vanova, K.; Kraus, M.; Neuzil, J.; Rohlena, J. Mitochondrial complex II and reactive oxygen species in disease and therapy. *Redox Rep* **2020**, *25*, 26-32, doi:10.1080/13510002.2020.1752002.
29. Moosavi, B.; Zhu, X.L.; Yang, W.C.; Yang, G.F. Genetic, epigenetic and biochemical regulation of succinate dehydrogenase function. *Biol Chem* **2020**, *401*, 319-330, doi:10.1515/hsz-2019-0264 /j/bchm.just-accepted/hsz-2019-0264/hsz-2019-0264.xml [pii].
30. Chinopoulos, C. Succinate in ischemia: Where does it come from? *Int J Biochem Cell Biol* **2019**, *115*, 105580, doi:S1357-2725(19)30157-8 [pii] 10.1016/j.biocel.2019.105580.
31. Moosavi, B.; Berry, E.A.; Zhu, X.L.; Yang, W.C.; Yang, G.F. The assembly of succinate dehydrogenase: a key enzyme in bioenergetics. *Cell Mol Life Sci* **2019**, *76*, 4023-4042, doi:10.1007/s00018-019-03200-7 10.1007/s00018-019-03200-7 [pii].
32. Ackrell, B.A. Progress in understanding structure-function relationships in respiratory chain complex II. *FEBS Lett* **2000**, *466*, 1-5.
33. Yankovskaya, V.; Horsefield, R.; Tornroth, S.; Luna-Chavez, C.; Miyoshi, H.; Leger, C.; Byrne, B.; Cecchini, G.; Iwata, S. Architecture of succinate dehydrogenase and reactive oxygen species generation. *Science* **2003**, *299*, 700-704, doi:10.1126/science.1079605 299/5607/700 [pii].
34. Scheffler, I.E. Molecular genetics of succinate:quinone oxidoreductase in eukaryotes. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* **1998**, *60*, 267-315, doi:10.1016/s0079-6603(08)60895-8.
35. Hagerhall, C. Succinate: quinone oxidoreductases. Variations on a conserved theme. *Biochim Biophys Acta* **1997**, *1320*, 107-141, doi:S0005-2728(97)00019-4 [pii] 10.1016/s0005-2728(97)00019-4.

36. Takeshige, K. [Superoxide formation and lipid peroxidation by the mitochondrial electron-transfer chain]. *Rinsho Shinkeigaku* **1994**, *34*, 1269-1271.
37. Reynafarje, B.; Brand, M.D.; Lehninger, A.L. Evaluation of the H+/site ratio of mitochondrial electron transport from rate measurements. *J Biol Chem* **1976**, *251*, 7442-7451.
38. Singer, T.P.; Kearney, E.B. Solubilization, assay, and purification of succinic dehydrogenase. *Biochim Biophys Acta* **1954**, *15*, 151-153, doi:0006-3002(54)90113-4 [pii].
39. Krebs, H.; Johnson, W.A. The Role of Citric Acid in Intermediate Metabolism in Animal Tissues. *Enzymologia* **1937**, *4*, 148–156.
40. Melin, L.; Magnusson, K.; Rutberg, L. Identification of the promoter of the Bacillus subtilis sdh operon. *J Bacteriol* **1987**, *169*, 3232-3236, doi:10.1128/jb.169.7.3232-3236.1987.
41. Blackstone, N.W. An Evolutionary Framework for Understanding the Origin of Eukaryotes. *Biology (Basel)* **2016**, *5*, doi:10.3390/biology5020018.
42. Cox, C.J.; Foster, P.G.; Hirt, R.P.; Harris, S.R.; Embley, T.M. The archaebacterial origin of eukaryotes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2008**, *105*, 20356-20361, doi:10.1073/pnas.0810647105.
43. Burger, G.; Gray, M.W.; Lang, B.F. Mitochondrial genomes: anything goes. *Trends Genet* **2003**, *19*, 709-716, doi:10.1016/j.tig.2003.10.012.
44. Huang, S.; Braun, H.P.; Gawryluk, R.M.R.; Millar, A.H. Mitochondrial complex II of plants: subunit composition, assembly, and function in respiration and signaling. *Plant J* **2019**, *98*, 405-417, doi:10.1111/tpj.14227.
45. Huang, S.; Taylor, N.L.; Narsai, R.; Eubel, H.; Whelan, J.; Millar, A.H. Functional and composition differences between mitochondrial complex II in Arabidopsis and rice are correlated with the complex genetic history of the enzyme. *Plant Mol Biol* **2010**, *72*, 331-342, doi:10.1007/s11103-009-9573-z.
46. Millar, A.H.; Trend, A.E.; Heazlewood, J.L. Changes in the mitochondrial proteome during the anoxia to air transition in rice focus around cytochrome-containing respiratory complexes. *J Biol Chem* **2004**, *279*, 39471-39478, doi:10.1074/jbc.M406015200.
47. Cooley, J.W.; Vermaas, W.F. Succinate dehydrogenase and other respiratory pathways in thylakoid membranes of Synechocystis sp. strain PCC 6803: capacity comparisons and physiological function. *J Bacteriol* **2001**, *183*, 4251-4258, doi:10.1128/JB.183.14.4251-4258.2001.
48. Willeford, K.O.; Gombos, Z.; Gibbs, M. Evidence for Chloroplastic Succinate Dehydrogenase Participating in the Chloroplastic Respiratory and Photosynthetic Electron Transport Chains of Chlamydomonas reinhardtii. *Plant Physiol* **1989**, *90*, 1084-1087, doi:10.1104/pp.90.3.1084.
49. Belknap, W.R. Partial Purification of Intact Chloroplasts from Chlamydomonas reinhardtii. *Plant Physiol* **1983**, *72*, 1130-1132, doi:10.1104/pp.72.4.1130.
50. Fuentes, D.; Meneses, M.; Nunes-Nesi, A.; Araujo, W.L.; Tapia, R.; Gomez, I.; Holuigue, L.; Gutierrez, R.A.; Fernie, A.R.; Jordana, X. A deficiency in the flavoprotein of Arabidopsis mitochondrial complex II results in elevated photosynthesis and better growth in nitrogen-limiting conditions. *Plant Physiol* **2011**, *157*, 1114-1127, doi:10.1104/pp.111.183939.
51. Gutman, M.; Silman, N. The steady state activity of succinate dehydrogenase in the presence of opposing effectors.II. Reductive activation of succinate dehydrogenase in presence of oxaloacetate. *Mol Cell Biochem* **1975**, *7*, 177-185.
52. Hederstedt, L. The membrane-integral domain of succinate:quinone oxidoreductases--a secretive haem-containing domain. *Biochem Soc Trans* **1998**, *26*, 408-413, doi:10.1042/bst0260408.
53. Maio, N.; Ghezzi, D.; Verrigni, D.; Rizza, T.; Bertini, E.; Martinelli, D.; Zeviani, M.; Singh, A.; Carrozzo, R.; Rouault, T.A. Disease-Causing SDHAF1 Mutations Impair Transfer of Fe-S Clusters to SDHB. *Cell Metab* **2016**, *23*, 292-302, doi:10.1016/j.cmet.2015.12.005.

54. Na, U.; Yu, W.; Cox, J.; Bricker, D.K.; Brockmann, K.; Rutter, J.; Thummel, C.S.; Winge, D.R. The LYR factors SDHAF1 and SDHAF3 mediate maturation of the iron-sulfur subunit of succinate dehydrogenase. *Cell Metab* **2014**, *20*, 253-266, doi:10.1016/j.cmet.2014.05.014.
55. Bezawork-Geleta, A.; Saiyed, T.; Dougan, D.A.; Truscott, K.N. Mitochondrial matrix proteostasis is linked to hereditary paraganglioma: LON-mediated turnover of the human flavinylation factor SDH5 is regulated by its interaction with SDHA. *FASEB J* **2014**, *28*, 1794-1804, doi:10.1096/fj.13-242420.
56. Sharma, P.; Maklashina, E.; Cecchini, G.; Iverson, T.M. The roles of SDHAF2 and dicarboxylate in covalent flavinylation of SDHA, the human complex II flavoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2020**, *117*, 23548-23556, doi:10.1073/pnas.2007391117.
57. Van Vranken, J.G.; Bricker, D.K.; Dephoure, N.; Gygi, S.P.; Cox, J.E.; Thummel, C.S.; Rutter, J. SDHAF4 promotes mitochondrial succinate dehydrogenase activity and prevents neurodegeneration. *Cell Metab* **2014**, *20*, 241-252, doi:10.1016/j.cmet.2014.05.012.
58. Campbell, C.J.; Pall, A.E.; Naik, A.R.; Thompson, L.N.; Stemmler, T.L. Molecular Details of the Frataxin-Scaffold Interaction during Mitochondrial Fe-S Cluster Assembly. *Int J Mol Sci* **2021**, *22*, doi:10.3390/ijms22116006.
59. Rotig, A.; de Lonlay, P.; Chretien, D.; Foury, F.; Koenig, M.; Sidi, D.; Munnich, A.; Rustin, P. Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. *Nat Genet* **1997**, *17*, 215-217, doi:10.1038/ng1097-215.
60. Bayot, A.; Reichman, S.; Lebon, S.; Csaba, Z.; Aubry, L.; Sterkers, G.; Husson, I.; Rak, M.; Rustin, P. Cis-silencing of PIP5K1B evidenced in Friedreich's ataxia patient cells results in cytoskeleton anomalies. *Hum Mol Genet* **2013**, doi:ddt144 [pii] 10.1093/hmg/ddt144.
61. Rustin, P.; Chrétien, D.; Bourgeron, T.; Gérard, B.; Rotig, A.; Saudubray, J.M.; Munnich, A. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin Chim Acta* **1994**, *228*, 35-51.
62. Bénit, P.; Goncalves, S.; Philippe Dassa, E.; Brière, J.J.; Martin, G.; Rustin, P. Three spectrophotometric assays for the measurement of the five respiratory chain complexes in minuscule biological samples. *Clin Chim Acta* **2006**, *374*, 81-86.
63. Rustin, P.; Chretien, D.; Bourgeron, T.; Wucher, A.; Saudubray, J.M.; Rotig, A.; Munnich, A. Assessment of the mitochondrial respiratory chain. *Lancet* **1991**, *338*, 60.
64. Chrétien, D.; Rustin, P.; Bourgeron, T.; Rotig, A.; Saudubray, J.M.; Munnich, A. Reference charts for respiratory chain activities in human tissues. *Clin Chim Acta* **1994**, *228*, 53-70.
65. Kuhlbrandt, W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes. *BMC Biol* **2015**, *13*, 89, doi:10.1186/s12915-015-0201-x.
66. Robinson, J.B., Jr.; Inman, L.; Sumegi, B.; Srere, P.A. Further characterization of the Krebs tricarboxylic acid cycle metabolon. *J Biol Chem* **1987**, *262*, 1786-1790.
67. Sumegi, B.; Sherry, A.D.; Malloy, C.R.; Evans, C.; Srere, P.A. Is there tight channelling in the tricarboxylic acid cycle metabolon? *Biochem Soc Trans* **1991**, *19*, 1002-1005, doi:10.1042/bst0191002.
68. Zhao, X.; Sen, A. Metabolon formation by chemotaxis. *Methods Enzymol* **2019**, *617*, 45-62, doi:10.1016/bs.mie.2018.12.003.
69. Antonicka, H.; Lin, Z.Y.; Janer, A.; Aaltonen, M.J.; Weraarpachai, W.; Gingras, A.C.; Shoubridge, E.A. A High-Density Human Mitochondrial Proximity Interaction Network. *Cell Metab* **2020**, *32*, 479-497 e479, doi:10.1016/j.cmet.2020.07.017.
70. Huang, L.S.; Lummen, P.; Berry, E.A. Crystallographic investigation of the ubiquinone binding site of respiratory Complex II and its inhibitors. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* **2021**, *1869*, 140679, doi:10.1016/j.bbapap.2021.140679.

71. Chrétien, D.; Bénit, P.; Ha, H.H.; Keipert, S.; El-Khoury, R.; Chang, Y.T.; Jastroch, M.; Jacobs, H.T.; Rustin, P.; Rak, M. Mitochondria are physiologically maintained at close to 50 degrees C. *PLoS Biol* **2018**, *16*, e2003992, doi:10.1371/journal.pbio.2003992 pbio.2003992 [pii].
72. Jarzab, A.; Kurzawa, N.; Hopf, T.; Moerch, M.; Zecha, J.; Leijten, N.; Bian, Y.; Musiol, E.; Maschberger, M.; Stoehr, G.; et al. Meltome atlas-thermal proteome stability across the tree of life. *Nat Methods* **2020**, *17*, 495-503, doi:10.1038/s41592-020-0801-4 10.1038/s41592-020-0801-4 [pii].
73. Vujovic, F.; Hunter, N.; Farahani, R.M. Notch ankyrin domain: evolutionary rise of a thermodynamic sensor. *Cell Commun Signal* **2022**, *20*, 66, doi:10.1186/s12964-022-00886-4.
74. Chrétien, D.; Bénit, P.; Leroy, C.; El-Khoury, R.; Park, S.; Lee, J.; Chang, Y.-T.; Lenaers, G.; Rustin, P.; Rak, M. Pitfalls in Monitoring Mitochondrial Temperature Using Charged Thermosensitive Fluorophores. *Chemosensors* **2020**, *8*, 124-138.
75. Sotoma, S.; Zhong, C.; Kah, J.C.Y.; Yamashita, H.; Plakhotnik, T.; Harada, Y.; Suzuki, M. In situ measurements of intracellular thermal conductivity using heater-thermometer hybrid diamond nanosensors. *Sci Adv* **2021**, *7*, doi:10.1126/sciadv.abd7888.
76. Fahimi, P.M., C.P. The Hot Mitochondrion Paradox: Reconciling Theory and Experiment. *Trends in Chemistry* **2022**, *4*, 4-20.
77. Schagger, H.; Pfeiffer, K. Supercomplexes in the respiratory chains of yeast and mammalian mitochondria. *EMBO J* **2000**, *19*, 1777-1783, doi:10.1093/emboj/19.8.1777.
78. Wojtovich, A.P.; Smith, C.O.; Haynes, C.M.; Nehrke, K.W.; Brookes, P.S. Physiological consequences of complex II inhibition for aging, disease, and the mKATP channel. *Biochim Biophys Acta* **2013**, *1827*, 598-611, doi:10.1016/j.bbabio.2012.12.007.
79. Lenaz, G.; Genova, M.L. Supramolecular organisation of the mitochondrial respiratory chain: a new challenge for the mechanism and control of oxidative phosphorylation. *Adv Exp Med Biol* **2012**, *748*, 107-144, doi:10.1007/978-1-4614-3573-0_5.
80. Novack, G.V.; Galeano, P.; Castano, E.M.; Morelli, L. Mitochondrial Supercomplexes: Physiological Organization and Dysregulation in Age-Related Neurodegenerative Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* **2020**, *11*, 600, doi:10.3389/fendo.2020.00600.
81. Gutman, M. Electron flux through the mitochondrial ubiquinone. *Biochim Biophys Acta* **1980**, *594*, 53-84.
82. Rustin, P.; Lance, C. Succinate-driven reverse electron transport in the respiratory chain of plant mitochondria. The effects of rotenone and adenylates in relation to malate and oxaloacetate metabolism. *Biochem J* **1991**, *274 (Pt 1)*, 249-255.
83. Spinelli, J.B.; Rosen, P.C.; Sprenger, H.G.; Puszynska, A.M.; Mann, J.L.; Roessler, J.M.; Cangelosi, A.L.; Henne, A.; Condon, K.J.; Zhang, T.; et al. Fumarate is a terminal electron acceptor in the mammalian electron transport chain. *Science* **2021**, *374*, 1227-1237, doi:10.1126/science.abi7495.
84. Geromel, V.; Parfait, B.; von Kleist-Retzow, J.C.; Chretien, D.; Munnich, A.; Rotig, A.; Rustin, P. The consequences of a mild respiratory chain deficiency on substrate competitive oxidation in human mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun* **1997**, *236*, 643-646.
85. Rustin, P.; Lance, C. Malate Metabolism in Leaf Mitochondria from the Crassulacean Acid Metabolism Plant Kalanchoe blossfeldiana Poelln. *Plant Physiol* **1986**, *81*, 1039-1043.
86. Affourtit, C.; Krab, K.; Leach, G.R.; Whitehouse, D.G.; Moore, A.L. New insights into the regulation of plant succinate dehydrogenase. On the role of the protonmotive force. *J Biol Chem* **2001**, *276*, 32567-32574.
87. Schollmeyer, P.; Klingenberg, M. Oxaloacetate and adenosinetriphosphate levels during inhibition and activation of succinate oxidation. *Biochem Biophys Res Commun* **1961**, *4*, 43-47, doi:10.1016/0006-291x(61)90252-2.

88. Vinogradov, A.D.; Kotlyar, A.B.; Burov, V.I.; Belikova, Y.O. Regulation of succinate dehydrogenase and tautomerization of oxaloacetate. *Adv Enzyme Regul* **1989**, *28*, 271-280, doi:10.1016/0065-2571(89)90076-9.
89. Kotlyar, A.B.; Vinogradov, A.D. Interaction of the membrane-bound succinate dehydrogenase with substrate and competitive inhibitors. *Biochim Biophys Acta* **1984**, *784*, 24-34, doi:10.1016/0167-4838(84)90168-7.
90. Risiglione, P.; Leggio, L.; Cubisino, S.A.M.; Reina, S.; Paterno, G.; Marchetti, B.; Magri, A.; Iraci, N.; Messina, A. High-Resolution Respirometry Reveals MPP(+) Mitochondrial Toxicity Mechanism in a Cellular Model of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* **2020**, *21*, doi:10.3390/ijms21217809.
91. Jardim-Messeder, D.; Caverzan, A.; Rauber, R.; de Souza Ferreira, E.; Margis-Pinheiro, M.; Galina, A. Succinate dehydrogenase (mitochondrial complex II) is a source of reactive oxygen species in plants and regulates development and stress responses. *New Phytol* **2015**, *208*, 776-789, doi:10.1111/nph.13515.
92. Andreyev, A.Y.; Kushnareva, Y.E.; Murphy, A.N.; Starkov, A.A. Mitochondrial ROS Metabolism: 10 Years Later. *Biochemistry (Mosc)* **2015**, *80*, 517-531, doi:BCM80050612 [pii] 10.1134/S0006297915050028.
93. Trewin, A.J.; Bahr, L.L.; Almast, A.; Berry, B.J.; Wei, A.Y.; Foster, T.H.; Wojtovich, A.P. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Generated at the Complex-II Matrix or Intermembrane Space Microdomain Have Distinct Effects on Redox Signaling and Stress Sensitivity in Caenorhabditis elegans. *Antioxid Redox Signal* **2019**, *31*, 594-607, doi:10.1089/ars.2018.7681.
94. Moreno-Sanchez, R.; Hernandez-Esquivel, L.; Rivero-Segura, N.A.; Marin-Hernandez, A.; Neuzil, J.; Ralph, S.J.; Rodriguez-Enriquez, S. Reactive oxygen species are generated by the respiratory complex II--evidence for lack of contribution of the reverse electron flow in complex I. *FEBS J* **2013**, *280*, 927-938, doi:10.1111/febs.12086.
95. Brand, M.D. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med* **2016**, *100*, 14-31, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001.
96. Fink, B.D.; Rauckhorst, A.J.; Taylor, E.B.; Yu, L.; Sivitz, W.I. Membrane potential-dependent regulation of mitochondrial complex II by oxaloacetate in interscapular brown adipose tissue. *FASEB Bioadv* **2022**, *4*, 197-210, doi:10.1096/fba.2021-00137.
97. Ezawa, I.; Ogata, E. Ca2+-induced activation of succinate dehydrogenase and the regulation of mitochondrial oxidative reactions. *J Biochem* **1979**, *85*, 65-74, doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a132331.
98. Yudkoff, M.; Nelson, D.; Daikhin, Y.; Erecinska, M. Tricarboxylic acid cycle in rat brain synaptosomes. Fluxes and interactions with aspartate aminotransferase and malate/aspartate shuttle. *J Biol Chem* **1994**, *269*, 27414-27420.
99. Mills, E.L.; Pierce, K.A.; Jedrychowski, M.P.; Garrity, R.; Winther, S.; Vidoni, S.; Yoneshiro, T.; Spinelli, J.B.; Lu, G.Z.; Kazak, L.; et al. Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis. *Nature* **2018**, *560*, 102-106, doi:10.1038/s41586-018-0353-2.
100. Guo, Y.; Cho, S.W.; Saxena, D.; Li, X. Multifaceted Actions of Succinate as a Signaling Transmitter Vary with Its Cellular Locations. *Endocrinol Metab (Seoul)* **2020**, *35*, 36-43, doi:10.3803/EnM.2020.35.1.36.
101. Szeto, S.S.; Reinke, S.N.; Oyedotun, K.S.; Sykes, B.D.; Lemire, B.D. Expression of Saccharomyces cerevisiae Sdh3p and Sdh4p paralogs results in catalytically active succinate dehydrogenase isoenzymes. *J Biol Chem* **2012**, *287*, 22509-22520, doi:10.1074/jbc.M112.344275.
102. Steinhauer, D.; Salat, M.; Frey, R.; Mosbach, A.; Luksch, T.; Balmer, D.; Hansen, R.; Widdison, S.; Logan, G.; Dietrich, R.A.; et al. A dispensable paralog of succinate dehydrogenase subunit C

mediates standing resistance towards a subclass of SDHI fungicides in Zymoseptoria tritici. *PLoS Pathog* **2019**, *15*, e1007780, doi:10.1371/journal.ppat.1007780.
103. Satoh, N.; Yokoyama, C.; Itamura, N.; Miyajima-Nakano, Y.; Hisatomi, H. Alternative splicing isoform in succinate dehydrogenase complex, subunit C causes downregulation of succinate-coenzyme Q oxidoreductase activity in mitochondria. *Oncol Lett* **2015**, *9*, 330-334, doi:10.3892/ol.2014.2699.
104. Piantadosi, C.A.; Suliman, H.B. Transcriptional Regulation of SDHa flavoprotein by nuclear respiratory factor-1 prevents pseudo-hypoxia in aerobic cardiac cells. *J Biol Chem* **2008**, *283*, 10967-10977, doi:10.1074/jbc.M709741200.
105. Sabbir, M.G.; Taylor, C.G.; Zahradka, P. CAMKK2 regulates mitochondrial function by controlling succinate dehydrogenase expression, post-translational modification, megacomplex assembly, and activity in a cell-type-specific manner. *Cell Commun Signal* **2021**, *19*, 98, doi:10.1186/s12964-021-00778-z.
106. Xiao, M.; Yang, H.; Xu, W.; Ma, S.; Lin, H.; Zhu, H.; Liu, L.; Liu, Y.; Yang, C.; Xu, Y.; et al. Inhibition of alpha-KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors. *Genes Dev* **2012**, *26*, 1326-1338, doi:10.1101/gad.191056.112.
107. Baysal, B.E. On the association of succinate dehydrogenase mutations with hereditary paraganglioma. *Trends Endocrinol Metab* **2003**, *14*, 453-459.
108. Favier, J.; Brière, J.J.; Strompf, L.; Amar, L.; Filali, M.; Jeunemaitre, X.; Rustin, P.; Gimenez-Roqueplo, A.P. Hereditary Paraganglioma/Pheochromocytoma and Inherited Succinate Dehydrogenase Deficiency. *Horm Res* **2005**, *63*, 171-179.
109. Rustin, P. Mitochondria, from cell death to proliferation. *Nat Genet* **2002**, *30*, 352-353.
110. Briere, J.J.; Favier, J.; Benit, P.; El Ghouzzi, V.; Lorenzato, A.; Rabier, D.; Di Renzo, M.F.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Rustin, P. Mitochondrial succinate is instrumental for HIF1alpha nuclear translocation in SDHA-mutant fibroblasts under normoxic conditions. *Hum Mol Genet* **2005**, *14*, 3263-3269.
111. Xia, L.; Zhang, H.; Wang, X.; Zhang, X.; Nie, K. The Role of Succinic Acid Metabolism in Ovarian Cancer. *Front Oncol* **2021**, *11*, 769196, doi:10.3389/fonc.2021.769196.
112. Amar, L.; Pacak, K.; Steichen, O.; Akker, S.A.; Aylwin, S.J.B.; Baudin, E.; Buffet, A.; Burnichon, N.; Clifton-Bligh, R.J.; Dahia, P.L.M.; et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol* **2021**, *17*, 435-444, doi:10.1038/s41574-021-00492-3.
113. Baysal, B.E.; Ferrell, R.E.; Willett-Brozick, J.E.; Lawrence, E.C.; Myssiorek, D.; Bosch, A.; van der Mey, A.; Taschner, P.E.; Rubinstein, W.S.; Myers, E.N.; et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* **2000**, *287*, 848-851.
114. Lussey-Lepoutre, C.; Buffet, A.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Favier, J. Mitochondrial Deficiencies in the Predisposition to Paraganglioma. *Metabolites* **2017**, *7*, doi:10.3390/metabo7020017.
115. Dahia, P.L.M.; Clifton-Bligh, R.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Robledo, M.; Jimenez, C. HEREDITARY ENDOCRINE TUMOURS: CURRENT STATE-OF-THE-ART AND RESEARCH OPPORTUNITIES: Metastatic pheochromocytomas and paragangliomas: proceedings of the MEN2019 workshop. *Endocr Relat Cancer* **2020**, *27*, T41-T52, doi:10.1530/ERC-19-0435.
116. Lenders, J.W.M.; Kerstens, M.N.; Amar, L.; Prejbisz, A.; Robledo, M.; Taieb, D.; Pacak, K.; Crona, J.; Zelinka, T.; Mannelli, M.; et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* **2020**, *38*, 1443-1456, doi:10.1097/HJH.0000000000002438.

117. Gill, A.J. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. *Histopathology* **2018**, *72*, 106-116, doi:10.1111/his.13277.
118. Gill, A.J.; Toon, C.W.; Clarkson, A.; Sioson, L.; Chou, A.; Winship, I.; Robinson, B.G.; Benn, D.E.; Clifton-Bligh, R.J.; Dwight, T. Succinate dehydrogenase deficiency is rare in pituitary adenomas. *Am J Surg Pathol* **2014**, *38*, 560-566, doi:10.1097/PAS.0000000000000149.
119. Papathomas, T.G.; Oudijk, L.; Persu, A.; Gill, A.J.; van Nederveen, F.; Tischler, A.S.; Tissier, F.; Volante, M.; Matias-Guiu, X.; Smid, M.; et al. SDHB/SDHA immunohistochemistry in pheochromocytomas and paragangliomas: a multicenter interobserver variation analysis using virtual microscopy: a Multinational Study of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T). *Mod Pathol* **2015**, *28*, 807-821, doi:10.1038/modpathol.2015.41.
120. Wallace, P.W.; Conrad, C.; Bruckmann, S.; Pang, Y.; Caleiras, E.; Murakami, M.; Korpershoek, E.; Zhuang, Z.; Rapizzi, E.; Kroiss, M.; et al. Metabolomics, machine learning and immunohistochemistry to predict succinate dehydrogenase mutational status in phaeochromocytomas and paragangliomas. *J Pathol* **2020**, *251*, 378-387, doi:10.1002/path.5472.
121. Lussey-Lepoutre, C.; Bellucci, A.; Morin, A.; Buffet, A.; Amar, L.; Janin, M.; Ottolenghi, C.; Zinzindohoue, F.; Autret, G.; Burnichon, N.; et al. In Vivo Detection of Succinate by Magnetic Resonance Spectroscopy as a Hallmark of SDHx Mutations in Paraganglioma. *Clin Cancer Res* **2016**, *22*, 1120-1129, doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1576.
122. Parfait, B.; Chretien, D.; Rotig, A.; Marsac, C.; Munnich, A.; Rustin, P. Compound heterozygous mutations in the flavoprotein gene of the respiratory chain complex II in a patient with Leigh syndrome. *Hum Genet* **2000**, *106*, 236-243.
123. Ohlenbusch, A.; Edvardson, S.; Skorpen, J.; Bjornstad, A.; Saada, A.; Elpeleg, O.; Gartner, J.; Brockmann, K. Leukoencephalopathy with accumulated succinate is indicative of SDHAF1 related complex II deficiency. *Orphanet J Rare Dis* **2012**, *7*, 69, doi:10.1186/1750-1172-7-69.
124. Kaur, P.; Sharma, S.; Kadavigere, R.; Girisha, K.M.; Shukla, A. Novel variant p.(Ala102Thr) in SDHB causes mitochondrial complex II deficiency: Case report and review of the literature. *Ann Hum Genet* **2020**, *84*, 345-351, doi:10.1111/ahg.12377.
125. Jackson, C.B.; Nuoffer, J.M.; Hahn, D.; Prokisch, H.; Haberberger, B.; Gautschi, M.; Haberli, A.; Gallati, S.; Schaller, A. Mutations in SDHD lead to autosomal recessive encephalomyopathy and isolated mitochondrial complex II deficiency. *J Med Genet* **2014**, *51*, 170-175, doi:10.1136/jmedgenet-2013-101932.
126. Alston, C.L.; Ceccatelli Berti, C.; Blakely, E.L.; Olahova, M.; He, L.; McMahon, C.J.; Olpin, S.E.; Hargreaves, I.P.; Nolli, C.; McFarland, R.; et al. A recessive homozygous p.Asp92Gly SDHD mutation causes prenatal cardiomyopathy and a severe mitochondrial complex II deficiency. *Hum Genet* **2015**, *134*, 869-879, doi:10.1007/s00439-015-1568-z.
127. Latos-Brozio, M.; Masek, A. Environmentally Friendly Polymer Compositions with Natural Amber Acid. *Int J Mol Sci* **2021**, *22*, doi:10.3390/ijms22041556.
128. Guillon, A.; Brea-Diakite, D.; Cezard, A.; Wacquiez, A.; Baranek, T.; Bourgeais, J.; Picou, F.; Vasseur, V.; Meyer, L.; Chevalier, C.; et al. Host succinate inhibits influenza virus infection through succinylation and nuclear retention of the viral nucleoprotein. *EMBO J* **2022**, *41*, e108306, doi:10.15252/embj.2021108306.
129. Zhang, F.Q.; McMullen, J.G., 2nd; Douglas, A.E.; Ankrah, N.Y.D. Succinate: A microbial product that modulates Drosophila nutritional physiology. *Insect Sci* **2022**, *29*, 315-318, doi:10.1111/1744-7917.12905.
130. Li, J.; Copeland, L. Role of malonate in chickpeas. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 585-589, doi:10.1016/s0031-9422(00)00162-x.
131. Shannon, L.M.; Young, R.H.; Dudley, C. Malonate metabolism by plant tissues. *Nature* **1959**, *183*, 683-684, doi:10.1038/183683a0.

132. Nakada, H.I.; Wolfe, J.B.; Wick, A.N. Degradation of malonic acid by rat tissues. *J Biol Chem* **1957**, *226*, 145-152.
133. Valls-Lacalle, L.; Barba, I.; Miro-Casas, E.; Ruiz-Meana, M.; Rodriguez-Sinovas, A.; Garcia-Dorado, D. Selective Inhibition of Succinate Dehydrogenase in Reperfused Myocardium with Intracoronary Malonate Reduces Infarct Size. *Sci Rep* **2018**, *8*, 2442, doi:10.1038/s41598-018-20866-4.
134. Jespersen, N.R.; Hjortbak, M.V.; Lassen, T.R.; Stottrup, N.B.; Johnsen, J.; Tonnesen, P.T.; Larsen, S.; Kimose, H.H.; Botker, H.E. Cardioprotective effect of succinate dehydrogenase inhibition in rat hearts and human myocardium with and without diabetes mellitus. *Sci Rep* **2020**, *10*, 10344, doi:10.1038/s41598-020-67247-4.
135. Miyadera, H.; Shiomi, K.; Ui, H.; Yamaguchi, Y.; Masuma, R.; Tomoda, H.; Miyoshi, H.; Osanai, A.; Kita, K.; Omura, S. Atpenins, potent and specific inhibitors of mitochondrial complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase). *Proc Natl Acad Sci U S A* **2003**, *100*, 473-477, doi:10.1073/pnas.0237315100.
136. Wojtovich, A.P.; Brookes, P.S. The complex II inhibitor atpenin A5 protects against cardiac ischemia-reperfusion injury via activation of mitochondrial KATP channels. *Basic Res Cardiol* **2009**, *104*, 121-129, doi:10.1007/s00395-009-0001-y.
137. Tonnesen, P.T.; Hjortbak, M.V.; Lassen, T.R.; Seefeldt, J.M.; Botker, H.E.; Jespersen, N.R. Myocardial salvage by succinate dehydrogenase inhibition in ischemia-reperfusion injury depends on diabetes stage in rats. *Mol Cell Biochem* **2021**, *476*, 2675-2684, doi:10.1007/s11010-021-04108-2.
138. Zhang, Y.; Long, R.; Warzecha, C.M.; Coverdale, J.A.; Latham, E.A.; Hume, M.E.; Callaway, T.R.; O'Neil, M.R.; Beier, R.C.; Anderson, R.C.; et al. Characterization of bovine ruminal and equine cecal microbial populations enriched for enhanced nitro-toxin metabolizing activity. *Anaerobe* **2014**, *26*, 7-13, doi:10.1016/j.anaerobe.2013.12.001.
139. Francis, K.; Smitherman, C.; Nishino, S.F.; Spain, J.C.; Gadda, G. The biochemistry of the metabolic poison propionate 3-nitronate and its conjugate acid, 3-nitropropionate. *IUBMB Life* **2013**, *65*, 759-768, doi:10.1002/iub.1195.
140. Alston, T.A.; Mela, L.; Bright, H.J. 3-Nitropropionate, the toxic substance of Indigofera, is a suicide inactivator of succinate dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1977**, *74*, 3767-3771, doi:10.1073/pnas.74.9.3767.
141. McColgan, P.; Tabrizi, S.J. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol* **2018**, *25*, 24-34, doi:10.1111/ene.13413.
142. Sagredo, O.; Pazos, M.R.; Satta, V.; Ramos, J.A.; Pertwee, R.G.; Fernandez-Ruiz, J. Neuroprotective effects of phytocannabinoid-based medicines in experimental models of Huntington's disease. *J Neurosci Res* **2011**, *89*, 1509-1518, doi:10.1002/jnr.22682.
143. Beal, M.F. Neurochemistry and toxin models in Huntington's disease. *Curr Opin Neurol* **1994**, *7*, 542-547, doi:10.1097/00019052-199412000-00012.
144. Bertrand, M.; Decoville, M.; Meudal, H.; Birman, S.; Landon, C. Metabolomic Nuclear Magnetic Resonance Studies at Presymptomatic and Symptomatic Stages of Huntington's Disease on a Drosophila Model. *J Proteome Res* **2020**, *19*, 4034-4045, doi:10.1021/acs.jproteome.0c00335.
145. Palfi, S.; Ferrante, R.J.; Brouillet, E.; Beal, M.F.; Dolan, R.; Guyot, M.C.; Peschanski, M.; Hantraye, P. Chronic 3-nitropropionic acid treatment in baboons replicates the cognitive and motor deficits of Huntington's disease. *J Neurosci* **1996**, *16*, 3019-3025.
146. Mogi, T.; Kawakami, T.; Arai, H.; Igarashi, Y.; Matsushita, K.; Mori, M.; Shiomi, K.; Omura, S.; Harada, S.; Kita, K. Siccanin rediscovered as a species-selective succinate dehydrogenase inhibitor. *J Biochem* **2009**, *146*, 383-387, doi:10.1093/jb/mvp085.

147. Post, S.J.; Keohane, C.E.; Rossiter, L.M.; Kaplan, A.R.; Khowsathit, J.; Matuska, K.; Karanicolas, J.; Wuest, W.M. Target-Based Design of Promysalin Analogues Identifies a New Putative Binding Cleft in Succinate Dehydrogenase. *ACS Infect Dis* **2020**, *6*, 1372-1377, doi:10.1021/acsinfecdis.0c00024.
148. Keohane, C.E.; Steele, A.D.; Fetzer, C.; Khowsathit, J.; Van Tyne, D.; Moynie, L.; Gilmore, M.S.; Karanicolas, J.; Sieber, S.A.; Wuest, W.M. Promysalin Elicits Species-Selective Inhibition of Pseudomonas aeruginosa by Targeting Succinate Dehydrogenase. *J Am Chem Soc* **2018**, *140*, 1774-1782, doi:10.1021/jacs.7b11212.
149. Bruhl, C.A.; Bakanov, N.; Kothe, S.; Eichler, L.; Sorg, M.; Horren, T.; Muhlethaler, R.; Meinel, G.; Lehmann, G.U.C. Direct pesticide exposure of insects in nature conservation areas in Germany. *Sci Rep* **2021**, *11*, 24144, doi:10.1038/s41598-021-03366-w.
150. Sanchez-Bayo, F.W., K.A.G. . Worldwide decline of the entomofauna: A review of its drivers. *Biological Conservation* **2019**, *232*, 8-27.
151. Foucault, A.; Ravalet, N.; Besombes, J.; Picou, F.; Gallay, N.; Babin, L.; Bourgeais, J.; Hamard, S.; Domenech, J.; Loyer, P.; et al. Low-Dose Pesticides Alter Primary Human Bone Marrow Mesenchymal Stem/Stromal Cells through ALDH2 Inhibition. *Cancers (Basel)* **2021**, *13*, doi:10.3390/cancers13225699.
152. Benit, P.; Kahn, A.; Chretien, D.; Bortoli, S.; Huc, L.; Schiff, M.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Favier, J.; Gressens, P.; Rak, M.; et al. Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI pesticides and its consequence on the impact of SDHIs on human cultured cells. *PLoS One* **2019**, *14*, e0224132, doi:10.1371/journal.pone.0224132 PONE-D-19-21805 [pii].
153. Astrom, K.; Cohen, J.E.; Willett-Brozick, J.E.; Aston, C.E.; Baysal, B.E. Altitude is a phenotypic modifier in hereditary paraganglioma type 1: evidence for an oxygen-sensing defect. *Hum Genet* **2003**, *113*, 228-237, doi:10.1007/s00439-003-0969-6.
154. Paupe, V.; Dassa, E.P.; Goncalves, S.; Auchere, F.; Lonn, M.; Holmgren, A.; Rustin, P. Impaired nuclear Nrf2 translocation undermines the oxidative stress response in friedreich ataxia. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e4253.
155. Migliore, L.; Coppede, F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutat Res* **2009**, *674*, 73-84, doi:10.1016/j.mrgentox.2008.09.013.
156. Ayer, K.M.; Choi, M.W.; Smart, S.T.; Moffett, A.E.; Cox, K.D. The Effects of Succinate Dehydrogenase Inhibitor Fungicide Dose and Mixture on Development of Resistance in Venturia inaequalis. *Appl Environ Microbiol* **2020**, *86*, doi:10.1128/AEM.01196-20.
157. Fernandez-Ortuno, D.; Perez-Garcia, A.; Chamorro, M.; de la Pena, E.; de Vicente, A.; Tores, J.A. Resistance to the SDHI Fungicides Boscalid, Fluopyram, Fluxapyroxad, and Penthiopyrad in Botrytis cinerea from Commercial Strawberry Fields in Spain. *Plant Dis* **2017**, *101*, 1306-1313, doi:10.1094/PDIS-01-17-0067-RE.
158. Rohr, J.R.; Brown, J.; Battaglin, W.A.; McMahon, T.A.; Relyea, R.A. A pesticide paradox: fungicides indirectly increase fungal infections. *Ecol Appl* **2017**, *27*, 2290-2302, doi:10.1002/eap.1607.
159. Merryman, M.; Crigler, J.; Seipelt-Thiemann, R.; McClelland, E. A mutation in C. neoformans mitochondrial NADH dehydrogenase results in increased virulence in mice. *Virulence* **2020**, *11*, 1366-1378, doi:10.1080/21505594.2020.1831332.
160. Baysal, B.E.; Rubinstein, W.S.; Taschner, P.E. Phenotypic dichotomy in mitochondrial complex II genetic disorders. *J Mol Med (Berl)* **2001**, *79*, 495-503, doi:10.1007/s001090100267.
161. Levitas, A.; Muhammad, E.; Harel, G.; Saada, A.; Caspi, V.C.; Manor, E.; Beck, J.C.; Sheffield, V.; Parvari, R. Familial neonatal isolated cardiomyopathy caused by a mutation in the flavoprotein

subunit of succinate dehydrogenase. *Eur J Hum Genet* **2010**, *18*, 1160-1165, doi:ejhg201083 [pii] 10.1038/ejhg.2010.83.
162. Schmidt, C.; Sciacovelli, M.; Frezza, C. Fumarate hydratase in cancer: A multifaceted tumour suppressor. *Semin Cell Dev Biol* **2020**, *98*, 15-25, doi:10.1016/j.semcdb.2019.05.002.
163. Kamp, H.; Wahrheit, J.; Stinchcombe, S.; Walk, T.; Stauber, F.; Ravenzwaay, B.V. Succinate dehydrogenase inhibitors: in silico flux analysis and in vivo metabolomics investigations show no severe metabolic consequences for rats and humans. *Food Chem Toxicol* **2021**, *150*, 112085, doi:10.1016/j.fct.2021.112085.
164. Richter, S.; Peitzsch, M.; Rapizzi, E.; Lenders, J.W.; Qin, N.; de Cubas, A.A.; Schiavi, F.; Rao, J.U.; Beuschlein, F.; Quinkler, M.; et al. Krebs cycle metabolite profiling for identification and stratification of pheochromocytomas/paragangliomas due to succinate dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **2014**, *99*, 3903-3911, doi:10.1210/jc.2014-2151.
165. Busch, H.; Potter, V.R. Succinate accumulation in vivo following injection of malonate. *J Biol Chem* **1952**, *198*, 71-77.
166. Dalla Pozza, E.; Dando, I.; Pacchiana, R.; Liboi, E.; Scupoli, M.T.; Donadelli, M.; Palmieri, M. Regulation of succinate dehydrogenase and role of succinate in cancer. *Semin Cell Dev Biol* **2020**, *98*, 4-14, doi:10.1016/j.semcdb.2019.04.013.
167. Selak, M.A.; Armour, S.M.; MacKenzie, E.D.; Boulahbel, H.; Watson, D.G.; Mansfield, K.D.; Pan, Y.; Simon, M.C.; Thompson, C.B.; Gottlieb, E. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. *Cancer Cell* **2005**, *7*, 77-85.
168. Eijkelenkamp, K.; Osinga, T.E.; Links, T.P.; van der Horst-Schrivers, A.N.A. Clinical implications of the oncometabolite succinate in SDHx-mutation carriers. *Clin Genet* **2020**, *97*, 39-53, doi:10.1111/cge.13553.
169. Matlac, D.M.; Hadrava Vanova, K.; Bechmann, N.; Richter, S.; Folberth, J.; Ghayee, H.K.; Ge, G.B.; Abunimer, L.; Wesley, R.; Aherrahrou, R.; et al. Succinate Mediates Tumorigenic Effects via Succinate Receptor 1: Potential for New Targeted Treatment Strategies in Succinate Dehydrogenase Deficient Paragangliomas. *Front Endocrinol (Lausanne)* **2021**, *12*, 589451, doi:10.3389/fendo.2021.589451.
170. Gu, C.; Yang, H.; Chang, K.; Zhang, B.; Xie, F.; Ye, J.; Chang, R.; Qiu, X.; Wang, Y.; Qu, Y.; et al. Melatonin alleviates progression of uterine endometrial cancer by suppressing estrogen/ubiquitin C/SDHB-mediated succinate accumulation. *Cancer Lett* **2020**, *476*, 34-47, doi:10.1016/j.canlet.2020.02.009.
171. Mowery, P.C.; Ackrell, B.A.; Singer, T.P. Carboxins: powerful selective inhibitors of succinate oxidation in animal tissues. *Biochem Biophys Res Commun* **1976**, *71*, 354-361, doi:0006-291X(76)90290-4 [pii].
172. Mowery, P.C.; Steenkamp, D.J.; Ackrell, A.C.; Singer, T.P.; White, G.A. Inhibition of mammalian succinate dehydrogenase by carboxins. *Arch Biochem Biophys* **1977**, *178*, 495-506, doi:0003-9861(77)90220-X [pii] 10.1016/0003-9861(77)90220-x.
173. Singer, T.P.; Ramsay, R.R.; Ackrell, B.A. Deficiencies of NADH and succinate dehydrogenases in degenerative diseases and myopathies. *Biochim Biophys Acta* **1995**, *1271*, 211-219, doi:0925-4439(95)00030-8 [pii].