

La chaîne respiratoire mitochondriale

I/Généralités

1. Transporteurs

Antiports

Nom	Substrats	Sens	But
Antiport GLU / ASP	Glutamate Aspartate	Glu → Mit Asp → Cyt	} Navette malate / Aspartate
Antiport Malate/ α-cétoglutarate	α-cétoglutarate malate	α-CG → Cyt Malate → Mit	
Antiport ADP / ATP	ADP ATP	ADP → Mit ATP → Cyt	antiport ADP / ATP entrée ADP dans Mito

Symports

Phosphates	Pi et H ⁺	Cyt → Mit	translocation de Pi
Pyruvate	Pyruvate + H ⁺	Cyt → Mit	translocation Pyruvate

Antiport → transport dans des directions opposées

Symport → transport dans la même direction

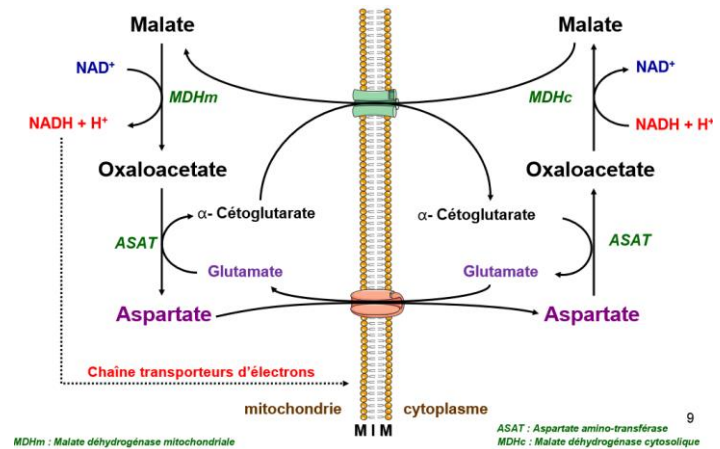
2. Système de navettes

Les navettes ont pour but de **transférer** le pouvoir réducteur du **NADH** du cytoplasme vers la **mitochondrie**

Navette Malate/Aspartate

→ Foie, rein et cœur

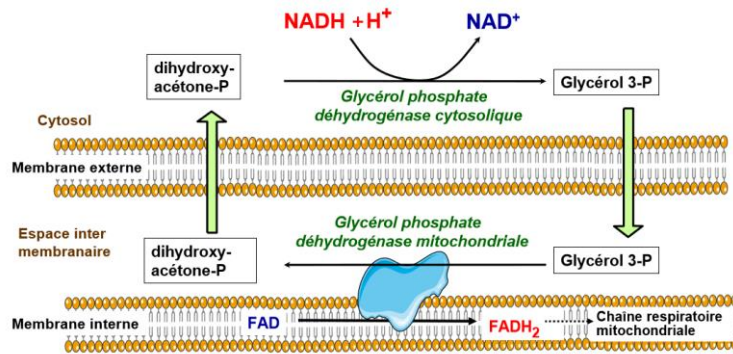
- Avantage : Conservation du potentiel énergétique (3 ATP).
- Inconvénients : Réaction lente



Navette Glycéro Phosphate

→ Cerveau et muscles

- Avantage : Réoxydation rapide du NADH → 2 ATP seront générés rapidement.
- Inconvénient : **Perte d'un potentiel ATP** : NADH → FADH₂.

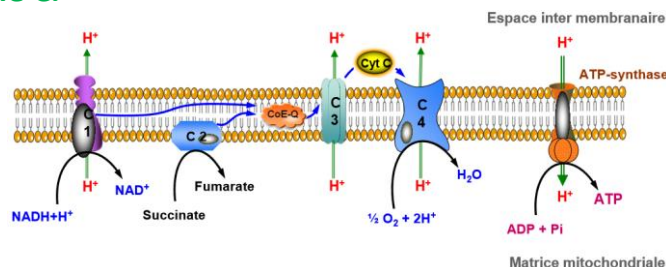


II/ La Chaîne Respiratoire Mitochondrial

1. Définition

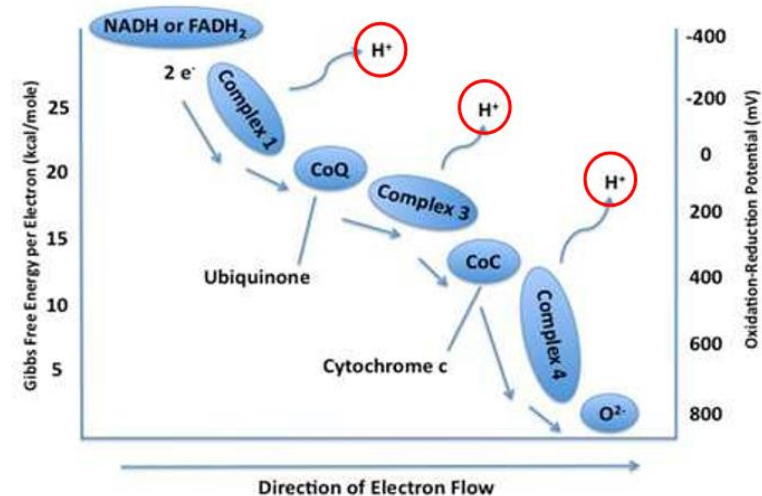
- Voie **aérobie mitochondriale** (impossible dans les globules rouges)
- Succession de **réactions d'oxydo-réduction** permettant de réoxyder les **cofacteurs** produits durant le catabolisme
- Utilisation du **potentiel électrochimique** des cofacteurs pour **produire de l'ATP** par phosphorylation oxydative.

4 complexes membranaires ordonnés séquentiellement et reliés par 2 transporteurs d'électrons mobiles : le Coenzyme Q et le Cytochrome C.



- Ces complexes utilisent les électrons pour former un **gradient de proton** utilisé lors de la **phosphorylation oxydative**
- L'accepteur final de ces électrons est **l'oxygène**, qui sera alors réduit en molécule d'eau :

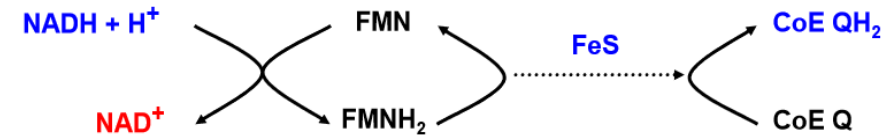
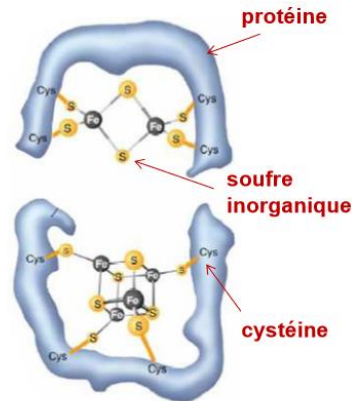
$$\frac{1}{2} O_2 + 2e^- + 2H^+ = H_2O$$
- Cela se fait **par étape** car chaque passage d'électrons entraîne des changements énergétiques qui seraient trop important à gérer par la cellule si ce passage se faisait d'un seul coup.



Les électrons évoluent vers un **potentiel électrique de plus en plus positif** en libérant de **l'énergie libre** utilisée pour former le **gradient de proton** lui-même utilisé pour reformer de l'ATP :

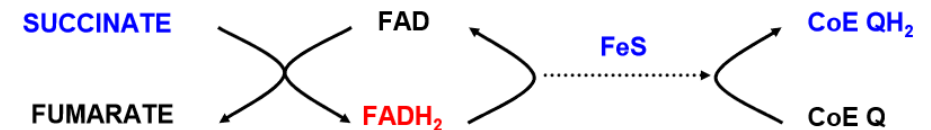
2. Protéine fer-soufre

- Protéine **non hémiques** associées aux **flavoprotéines** qui permettent le **transfert des électrons** des complexes vers le **Coenzyme-Q**.
- Centre formé par une association de **soufres** (inorganiques ou venant des cystéines) avec des **atomes de Fer**.
- Autant d'atomes de Fer que de **soufres inorganiques**
- Soufre : **Stabilise** la protéine
- Fer : **Transfert d'électrons**



Complexe 2 : Succinate Ubiquinone réductase

- Structure protéique de **4 chaînes**
- Couple redox : **FAD et Fe-S**
- Donneur d'électrons : **Succinate**
- Accepteur d'électrons : **CoE Q = Ubiquinone**
- Fonction : **Réductase**
- Autre nom : **Succinate déshydrogénase**
- **Pas de translocation de protons.**

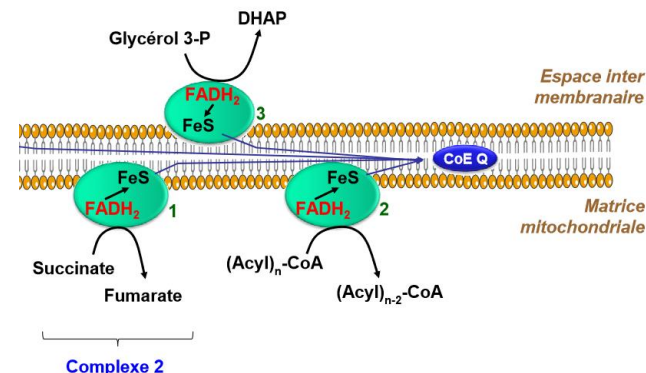


II/Les complexes de la CRM

Complexe 1 : NADH ubiquinone réductase

- Peut contenir entre **16 et 25 chaînes**
- Couple redox : **FMN / Fe-S**
- Donneur d'électrons : **NADH + H+**
- Accepteur final d'électrons : **Ubiquinone (CoE Q) → Ubiquinol**
- Fonction : **Réductase**
- Autre nom : **NADH déshydrogénase**
- **Translocation de protons**

3 enzymes membranaires : Succinate DH, Acyl-Coa DH et G3-P DH

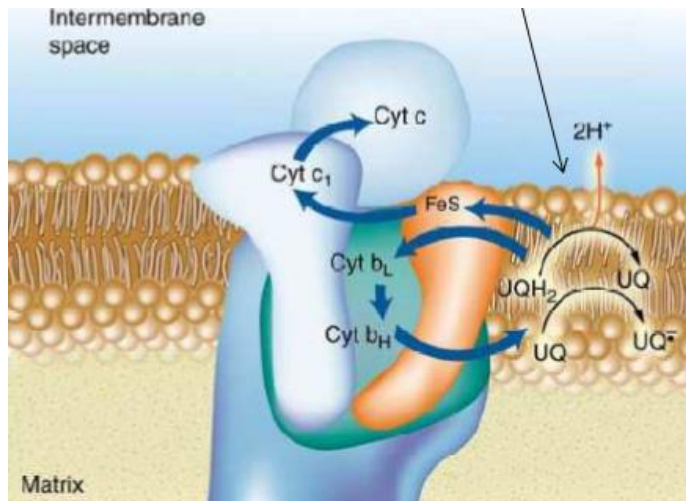


Il existe d'autres enzymes (Acyl-Coa DH et G3-P DH) qui comme le complexe 2 sont capables de **transférer les électrons du FADH** directement sur le CoE Q.

Complexe 3 : Ubiquinone Cytochrome C réductase

- Structure protéique à **8 chaînes**
- Couple redox : **Cytochromes b et c1**
- Donneur d'électrons : **CoE Q**
- Accepteur d'électrons : **Cytochromes C**
- Fonction : **Réductase**
- Récupère les **Ubiquinol produits par les complexes I et II.**
- **Translocation de protons**

Le cytochrome C n'accepte qu'un électron à la fois alors que l'ubiquinol doit transférer 2 électrons → mise en place d'un cycle « futile », permettant au cytochrome de récupérer les électrons un par un.



Que va-t-il se passer ? :

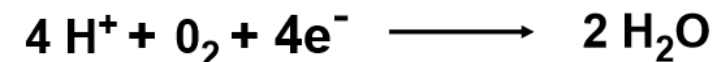
- 1/Transfert d'un électron sur le cytochrome c1
- 2/Transfert d'un électron sur le cytochrome b1
- 3/le cytochrome c1 transfère son électron sur le cyt. C
- 4/le cytochrome b1 transfère son électron sur le cyt. c1
- 5/retour du cytochrome C après transfert d'un électron sur le complexe 4
- 6/le cytochrome c1 transfère le dernier électron sur le cyt. C

Complexe 4 : La cytochrome C oxydase

- Structure protéique à **7 chaînes**
- Couple redox : **Cytochromes a, a3 et 2 Cu**
- Donneur d'électrons : **Cytochrome C**
- Accepteur d'électrons : **Oxygène moléculaire**
- Fonction : **Cytochrome oxydase**
- Cyt a récupère les électrons du Cyt c et les transfère au Cu²⁺
- **Translocation de protons**

Le Cu va permettre le stockage des électrons jusqu'à en avoir 4 car ils doivent être apportés en une fois à l'Oxygène.

Equation de réduction de l'oxygène :



Complexes	Composants			Énergie	Inhibiteurs
	Complexes	Fe-S	Cytochromes		
C I	NADH déshydrogénase	oui	--	oui	roténone
C II	Succinate déshydrogénase	oui	--	non	--
C III	Ubiquinone cytochrome C réductase	oui	b ; c ₁	oui	Antimycine A
C IV	Cytochrome C oxydase	non	a ; a ₃	oui	CN ; CO

Ce gradient de protons entre l'EIM et la matrice va avoir 2 conséquences :

- Acidification (diminution du pH) de l'EIM
- Gradient de pH
- Accumulation de charges positives dans l'EIM
→ Potentiel électrique

On a donc création d'un gradient électrochimique.

V/La phosphorylation oxydative

1. Le gradient de proton

Exploiter le potentiel des électrons va permettre la formation du gradient de proton :

ΔG = variation d'énergie libre

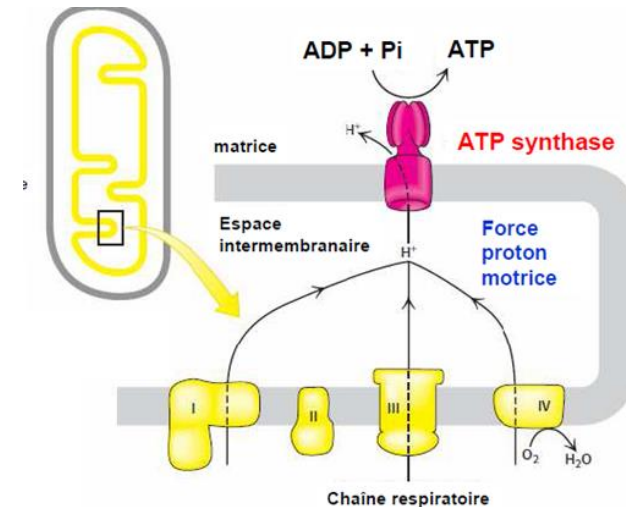
- Energie disponible pour un travail
- Tend vers l'équilibre
- Permet de prédire si la réaction est possible
- Exprimée en KJ/mole

F : Représente le Faraday soit 96 500 Coulomb/mole (KJ/volt/mole)

$\Delta G = - n F \Delta E$

n : nombre d'électrons transférés

ΔE : Différence entre les potentiels redox des 2 systèmes



La métaphore qui simplifie tout :

Cette accumulation va en fait permettre de développer une **force motrice** lors du retour des protons dans la matrice, un peu comme un barrage où l'on aurait remplacé la force de l'eau par la force des protons et la turbine par l'ATP synthase 😊

2. La théorie chimio osmotique

Cette théorie suggère que le transfert d'électron vers la matrice crée une **force proton motrice** permettant la **synthèse d'ATP** par un couplage entre le **potentiel électrochimique et la phosphorylation oxydative**.

L'hypothèse postule que :

- La **MIM est imperméable aux H⁺** sauf au niveau du complexe V (de l'ATP synthase)
- Il existe au niveau de cette membrane une **alternance entre transporteurs d'hydrogène et les transporteurs d'électrons**
- Quand un **transporteur d'H₂ est oxydé** par un transporteur d'électrons, les **H⁺ sont rejetés dans l'EIM**
- Les H₂ pris en charge par la CRM **proviennent de donneurs d'hydrogène** (NADH + H⁺ et FADH₂) et de **protons de la matrice**

- **Energie de transfert d'un proton environ : 21,5 kJ**
- **Energie nécessaire pour synthétiser un ATP : 46 kJ**
- **Il suffit de 3H⁺ retournent vers la matrice en pour permettre la synthèse d'un ATP.**

V/ L'ATP SYNTHASE

La formation de l'énergie est prise en charge par le complexe ATP-synthase

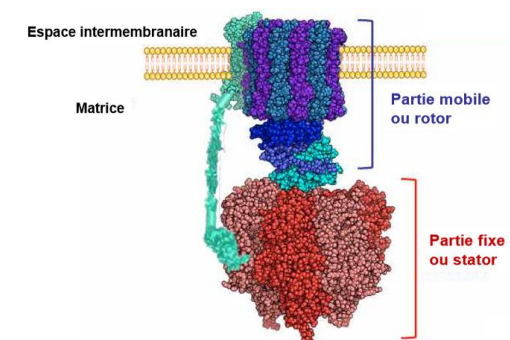
Enzyme composée de 2 domaines : Fo et F1

Domaine F0 :

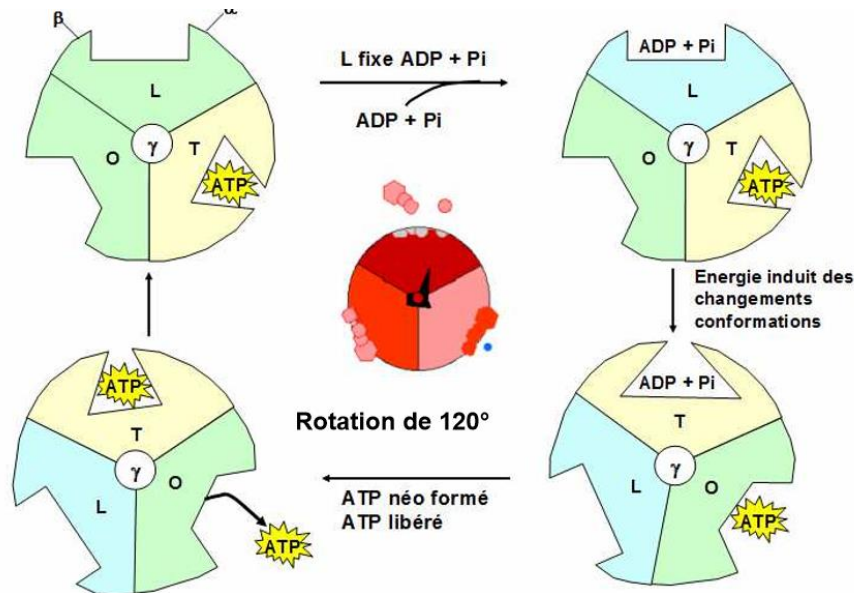
- **Totalement transmembranaire**
- Fonctionne en **sens inverse** par rapport aux autres complexes de la CRM
- **Canal à protons mobile** qui va aller pomper les protons depuis l'EIM vers la matrice → des **changements de la conformation** de F1, par **rotation de ses sites catalytiques de 120°**

Domaine F1 :

- **Totalement extra membranaire**, baignant dans la matrice
- **Support fixe** de l'activité catalytique
- Si F1 est associé à Fo : Production d'ATP
- Si F1 est dissocié de Fo : activité ATPasique (d'hydrolyse d'ATP)



Le domaine F1 possède **2 types de protéines** : **alpha et béta** qui vont travailler sous la forme d'un complexe et constituer **3 sites catalytiques**.



Conformation « L » : Relâché (loose); fixe ADP et Pi
 Conformation « T » : Haute affinité (tight) pour l'ATP
 Conformation « O » : Ouvert (open)

3 types de conformation des sites catalytiques :

- ➔ Conformation L (relâchée) : fixation de l'ADP+Pi
- ➔ Conformation T : Production de l'ATP
- ➔ Conformation O (ouverte) : L'ATP quitte l'enzyme

- Les sites catalytiques passent par conformation L, conformation T, puis la conformation O par **rotation de 120 degrés**
- La sous unité **Fo entraîne cette rotation** grâce aux protons qui en entraînant la **tige centrale** de la sous unité F1 vis-à-vis des 3 différents sites catalytiques, provoquent les **changements de conformation**.
- La Synthèse d'ATP se **fait à flux tendu**, c'est à dire selon le niveau énergétique de la cellule
- Pour fonctionner cette phosphorylation oxydative nécessite premièrement la **présence de NADH + H+, de FADH2** (pour la CRM), **d'O2, d'ADP et de Pi**

Régulation par rapport au potentiel énergétique :

Au repos:

Le rapport $\frac{[ATP]}{[ADP][Pi]}$ est élevé

Forte [ATP]
faible [ADP] et [Pi]

➔ la phosphorylation oxydative tourne au ralenti

Lors d'un effort :

Le rapport $\frac{[ATP]}{[ADP][Pi]}$ diminue

[ATP] chute à cause de la consommation

➔ la vitesse de la phosphorylation oxydative s'accélère

III/Les inhibiteurs / Découpleurs

1. Les inhibiteurs

Lorsque la chaîne est bloquée par un **inhibiteur** :

- En **amont** du blocage transporteurs **sous forme réduite**
- En **aval** du blocage transporteurs **sous forme oxydée**.

Roténone

- FP1 réduite
 - CoE Q cyt b, c, c1 a et a3 oxydés
- } **Bloque la réoxydation de FP1 par CoE Q**

Antimycine A

- FP1 CoE Q cyt b réduits
 - cyt c, c1 a et a3 oxydés
- } **Bloque la réoxydation de Cyt b**

Cyanure, CO

- FP, CoE Q, cyt b, cyt c, c1, a et a3 réduits
- } **Inhibe la réoxydation de Cyt (a + a3)**₄₅

Tableau SWAG qui résume tout :

	FMN	CoQ	FAD	Cyt B	Cyt C	Cyt C1	Cyt A	Cyt A3
Roténone	vert	rouge	rouge	rouge	rouge	rouge	rouge	rouge
Antimycine A	vert	vert	vert	vert	rouge	rouge	rouge	rouge
CN, CO	vert	vert	vert	vert	vert	vert	vert	vert

(vert réduit et rouge oxydé)

2. Les découpleurs

Ils agissent directement sur la production d'ATP

OLIGOMYCINE : Bloque le flux des protons au niveau de l'unité Fo

2,4 DINITROPHENOL : Transporte les H⁺ selon le gradient de proton en créant un « trou » par où les H⁺ retournent dans la matrice sans passer par l'ATP synthase

ATRACTYLOSIDE : Se fixant sur le transporteur, côté face externe, inhibe la liaison de l'ADP → Empêche l'entrée d'ADP dans la mitochondrie

Nom	Fonction	Site d'action
Roténone	Inhibiteur transport e-	Complexe I
Antimycine A	Inhibiteur transport e-	Complexe III
Cyanure	Inhibiteur transport e-	Complexe IV
Monoxyde de Carbone	Inhibiteur transport e-	Complexe IV
2,4,-dinitrophenol	découpleur	Transfert des H ⁺
Oligomycine	Inhibe l'ATP synthase	Bloque la jonction Fo et F1

VI/La thermogénèse adaptative

La production d'ATP n'est pas le seul rôle de la mitochondrie:

- Production d'espèces réactives de l'oxygène
- Rôle dans le contrôle de la concentration de calcium
- Synthèse d'hormones stéroïdiennes (dans les glandes surrénales)
- **Contrôle de la thermogénèse : Surtout au niveau du tissu adipeux grâce aux protéines de découplages (=UCPs= Uncoupling proteins)**

1. La thermogénèse adaptative (sans frisson)

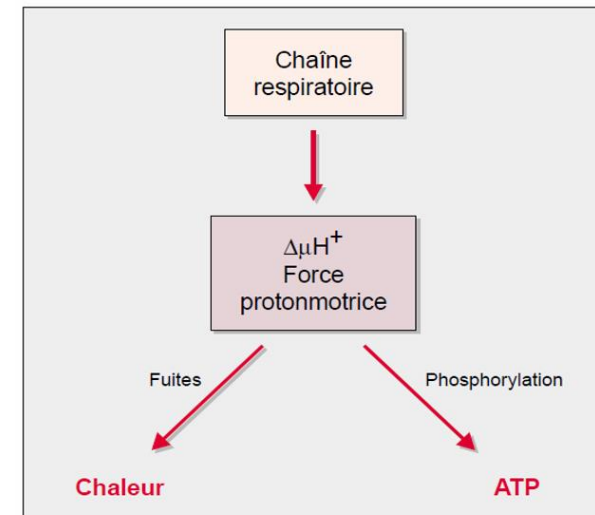
- **Dépense énergétique provoquée par des modifications environnementales** telles que le froid, un excès de prise alimentaire ou une infection microbienne.
- **Production de chaleur** tout en permettant à l'individu d'utiliser ses muscles et régule le maintien de la température corporelle.

Une grande partie de la thermogénèse sans frisson chez les mammifères a lieu dans le tissu adipeux brun

- **Les adipocytes brun ont une capacité oxydative élevée.**
C'est un organe thermogénique particulièrement actif chez :
 - ➔ Les nouveaux nés
 - ➔ Les rongeurs non hibernants exposés au froid
 - ➔ Chez les animaux hibernants lors du réveil

Le tissu adipeux brun :

- Abondant à la naissance mais diminue avec l'âge.
- Riche en mitochondries
- Richement vascularisé et sa masse augmente dans les conditions de froid extrême afin de maintenir la température corporelle.



Lors de la respiration cellulaire, il y a **toujours** une certaine production de chaleur car celle-ci n'est pas parfaitement, mais couplée avec la phosphorylation oxydative
(Le rendement est inférieur à 100%)

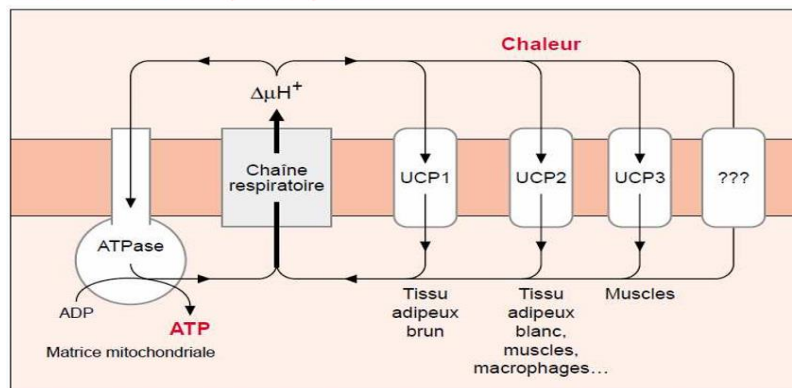
Dans le cas particulier des adipocytes brun le découplage est quasiment complet.

2. Les protéines de découplage

- Les protéines responsables de ce découplage physiologique sont appelées **protéines de découplage** ou encore UCPs.
- Elles permettent une **fuite des protons** qui ne **passent pas par l'ATP synthase**
- Le retour des **protons** dans la matrice via produit de **l'énergie thermique**.
- Ces protéines, mais surtout UCP1 sont fortement exprimée au niveau du TA.

A ce jour on connaît 3 types d'UCP appelées UCP1, UCP2 et UCP3.

3 membres : UCP1, UCP2, UCP3



Voilà, c'est fini ! J'espère que la fiche aura pu vous aider
Bon courage en ses temps difficiles.
Nos cardiomyocytes sont avec vous ♥

Et n'oubliez pas la Biochimie vous aime

