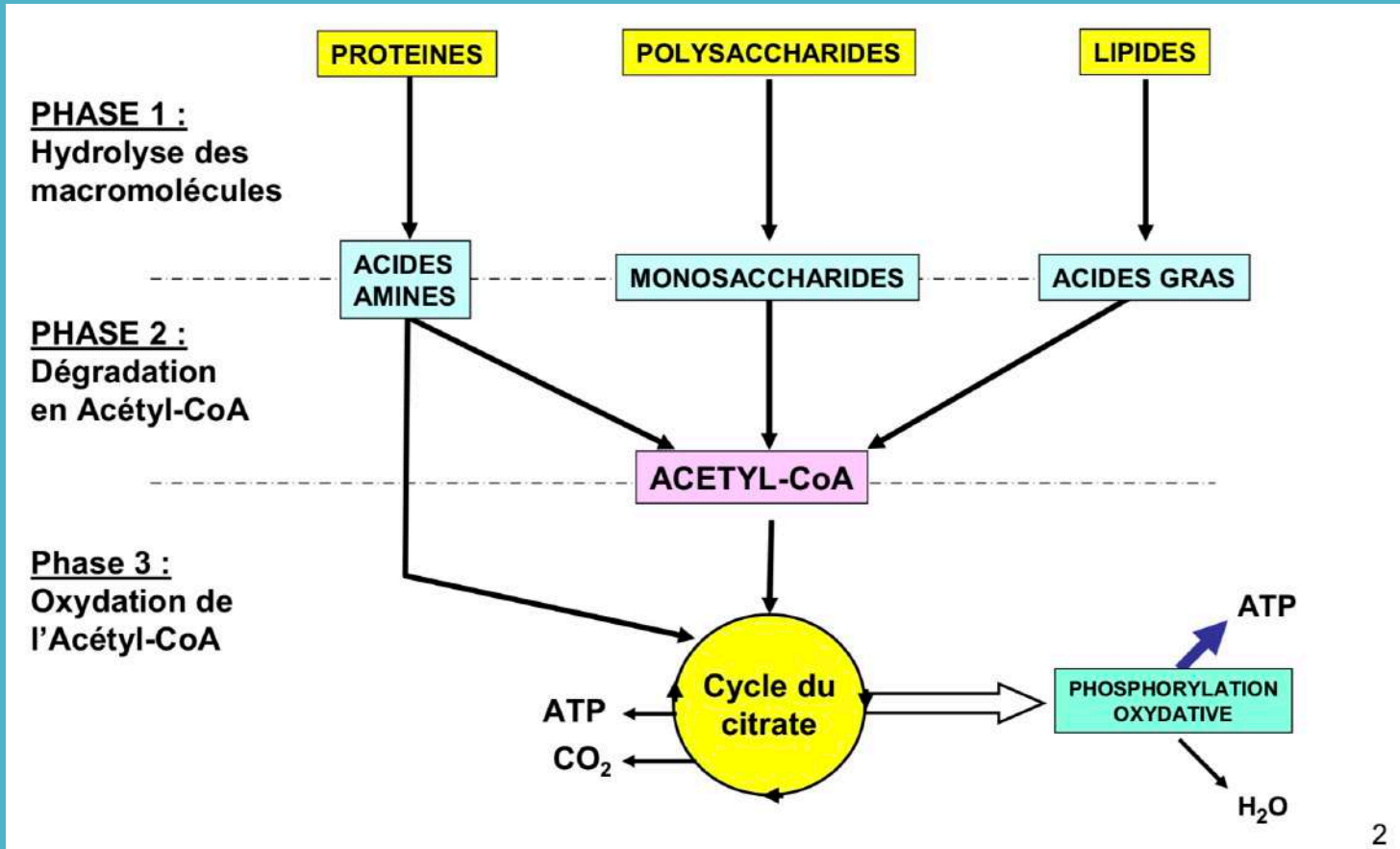


La Chaîne Respiratoire Mitochondriale et La Phosphorylation Oxydative

Tut'entrée 2020-2021



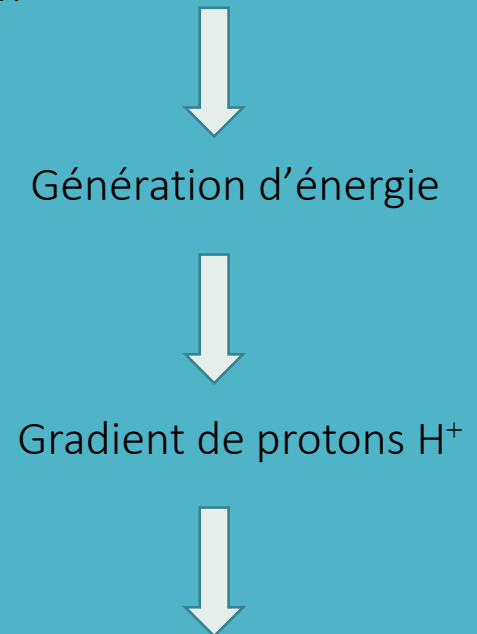
Introduction :



📌 Acétyl-CoA = molécule clé car à l'interface de plusieurs voies métaboliques

📌 Oxydé au cours du CK → Production de coenzymes réduits : 3 NADH et 1 FADH₂

📌 Ces coenzymes réduits vont être réoxydés avec la CRM



Synthèse d'ATP (via l'ATP Synthase)

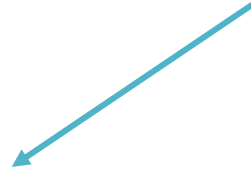
💣 La PO = Réoxydation des coenzymes réduits + production d'ATP



NADH et FADH₂ ne viennent pas uniquement du CK !!

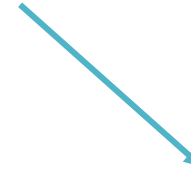


2 pools de cofacteurs réduits :



Provenant du cytoplasme :

- Vont devoir rentrer dans la mitochondries pour être réoxydés
- Utilisation de transporteurs actifs/sélectif car MIM imperméable (ex: NADH de la glycolyse)



Provenant de la mitochondrie :

- Pas besoin de transporteurs !
- Concerne cofacteurs issus du CK, β -oxydation ... qui sont des voies mitochondriales

I – Les différents systèmes de transports de MIM



Antiports



2 molécules transportées dans des **directions opposées**
Ex : ADP/ATP → ADP rentre dans la mitochondrie et l'ATP sort

Symports



2 molécules transportées dans la **même direction**
Ex : $\text{Pi} + \text{H}^+$ ou Pyruvate + H^+
→ Passe du cytoplasme à la mitochondrie

Navette Malate/Aspartate



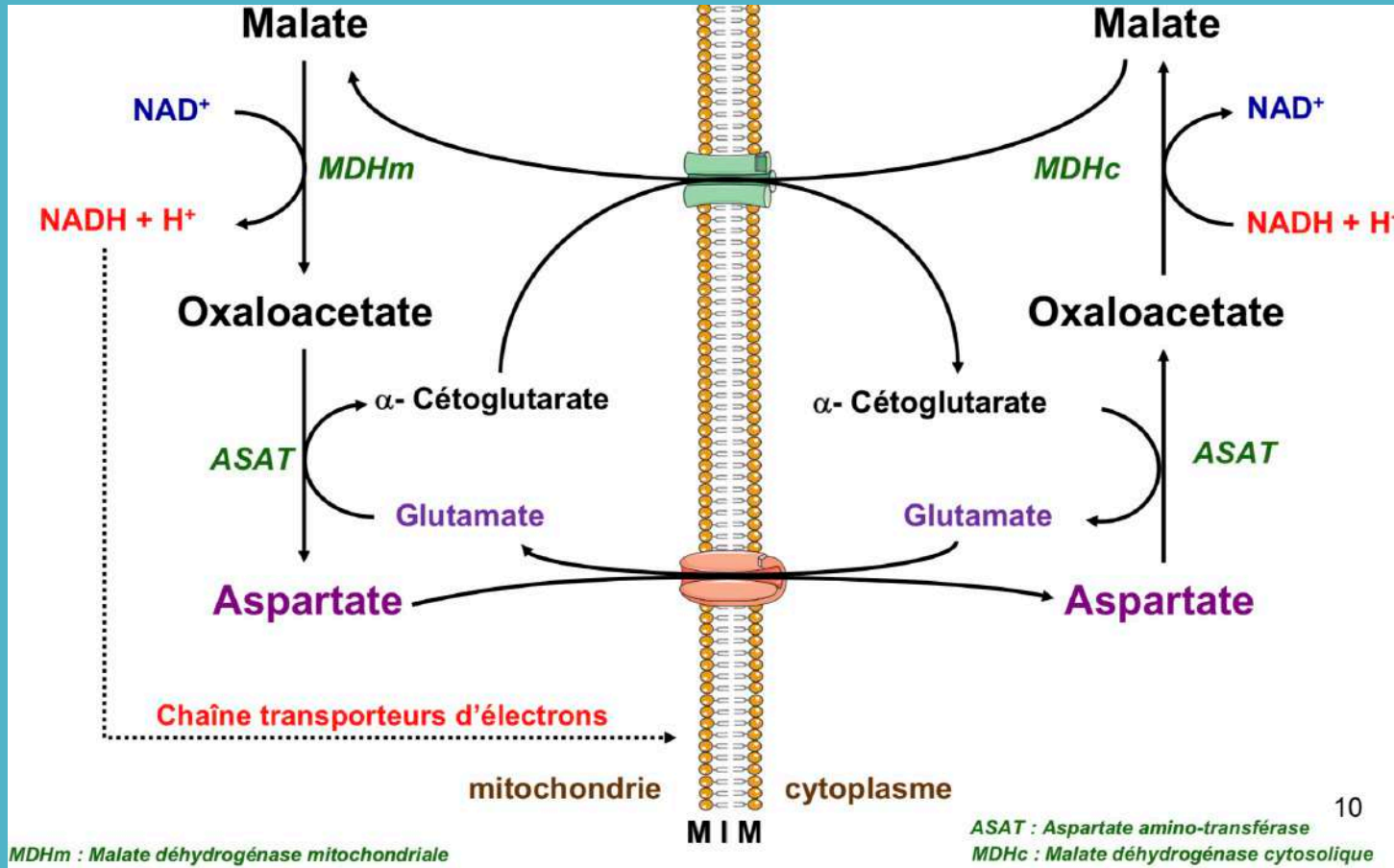
Détaillée juste après

Navette Glycérophosphate



Détaillée juste après

Navette Malate/Aspartate



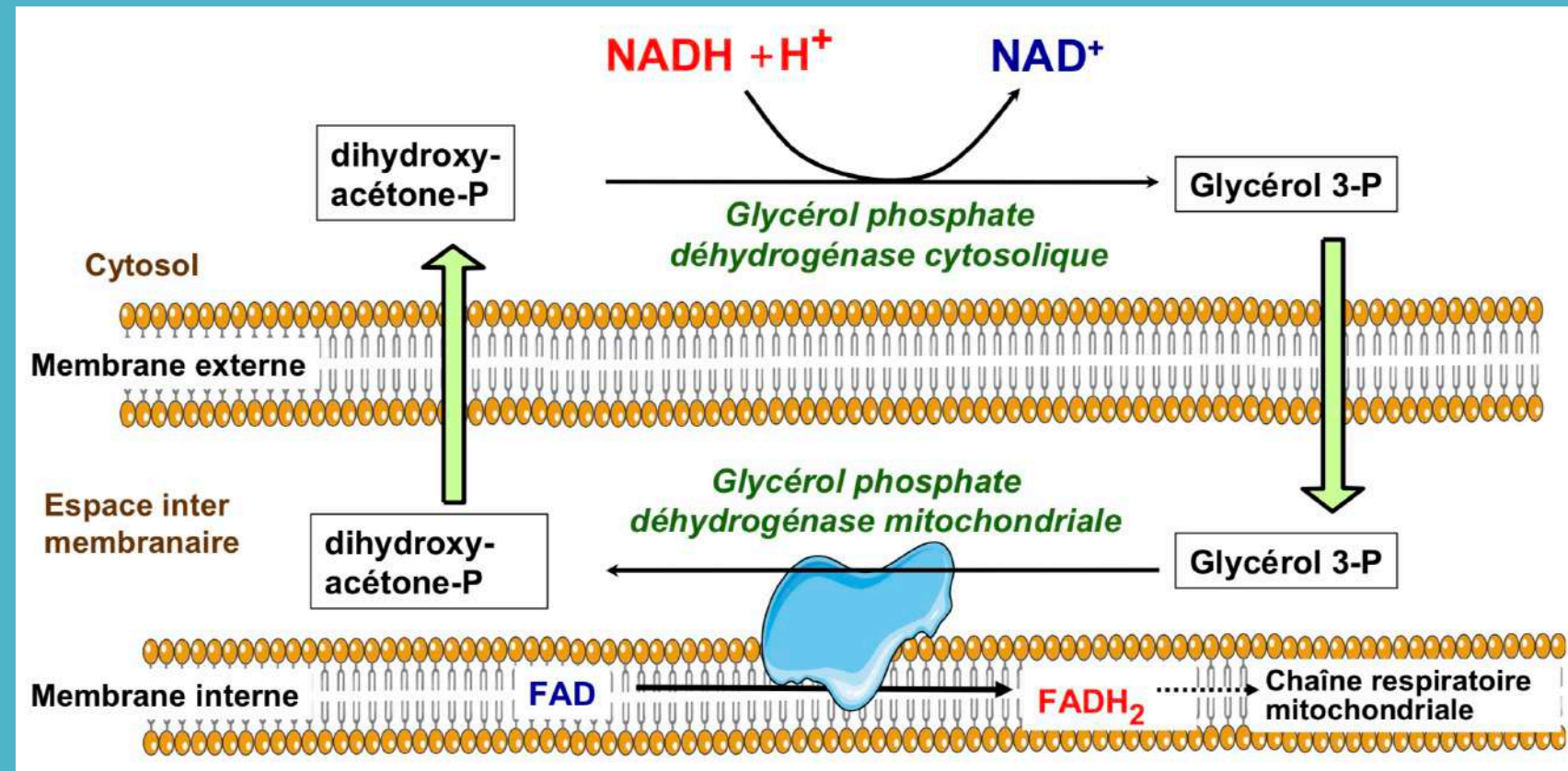
- Dans les cellules du Cœur, Foie, Rein
- Système de 2 **antiports** pour faire passer le NADH du cytosol à la mitochondrie :
 - Malate/ α -céto-glutarate
 - Aspartate/Glutamate
- On part de l'OAA cytosolique
- Converti en Malate qui rentre dans la Mit. alors que l' α -céto-glutarate sort (1^{er} antiport).
- Malate converti OAA pour redonner un $\text{NADH} + \text{H}^+$ qui pourra être réoxydé dans la CRM.
- OAA converti en Aspartate (par transamination; revu plus tard dans le catabolisme des AA), qui sort de la Mit. alors que le Glutamate rentre (2^{ème} antiport)

→ On a des enzymes qui existent sous forme mitochondriale et cytoplasmique

Navette Glycérophosphate

- Dans les cellules des muscles et du cerveau.
- DHAP converti en G3P
- G3P rentre dans la Mit.
- G3P converti à nouveau en DHAP avec réduction de FAD en FADH₂, qui sera réoxydé dans la CRM
- A partir du NADH cytosolique on obtient un FADH₂ mitochondrial.

→ Là aussi on a des réactions réversibles catalysées par des enzymes sous forme cytosoliques et mitochondriales



💡 On rappelle que l'intérêt de ces 2 navettes est de faire rentrer nos coenzymes réduits dans la mitochondrie pour qu'ils soient réoxydés !

ATTENTION : en fonction des tissus, le rendement énergétique ne sera pas le même car :
 $\text{NADH} + \text{H}^+ = 3 \text{ ATP}$
 $\text{FADH}_2 = 2 \text{ ATP}$

II – Généralités sur la CRM et la PO :



- Différents buts :
 - Réoxyder les cofacteurs réduits
 - Utiliser le potentiel énergétique libéré par cette réoxydation pour synthétiser de l'ATP.
- Ces réactions ont lieu :
 - Tout le temps
 - Dans toutes les cellules **sauf les GR** → DANS LA MITOCHONDRIE
- La PO couple la réoxydation des coenzymes réduits au sein de la CRM et la production d'ATP
 - Implique un transfert d'électrons de haute énergie des coenzymes réduits vers l'accepteur final = O₂, réduit en H₂O

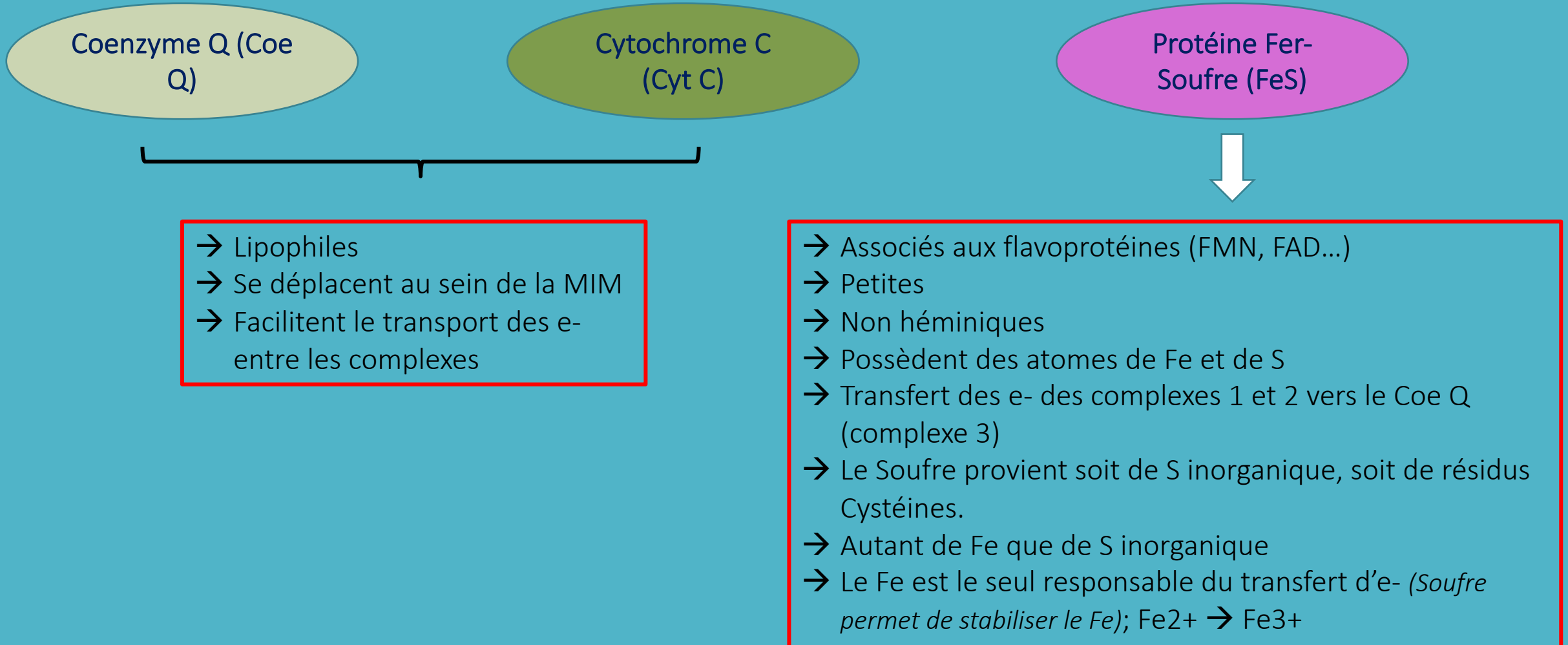


- Ce transfert d'électrons est couplé à un transfert de protons H⁺ à travers la MIM



Création d'un gradient électrochimique utilisé pour la production d'ATP

- La CRM contient **4 complexes membranaires (MIM) + ATP synthase**
- Au sein des 4 complexes on a des **réactions d'oxydo-réduction**, réalisées grâce à plusieurs **intermédiaires** :

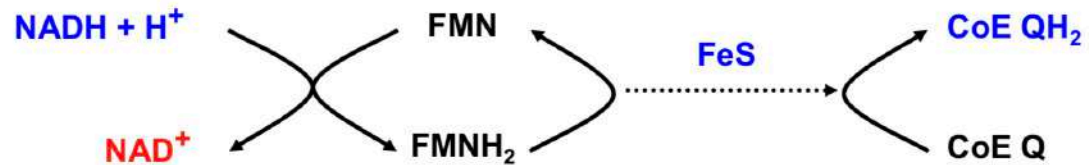


III – Les complexes de la CRM



Complexe 1 : NADH Ubiquinone Réductase

Catalyse le transfert des électrons du NADH + H⁺ à l'ubiquinone



Structure protéine : 16 à 25 chaînes

Couple redox → **FMN FeS**

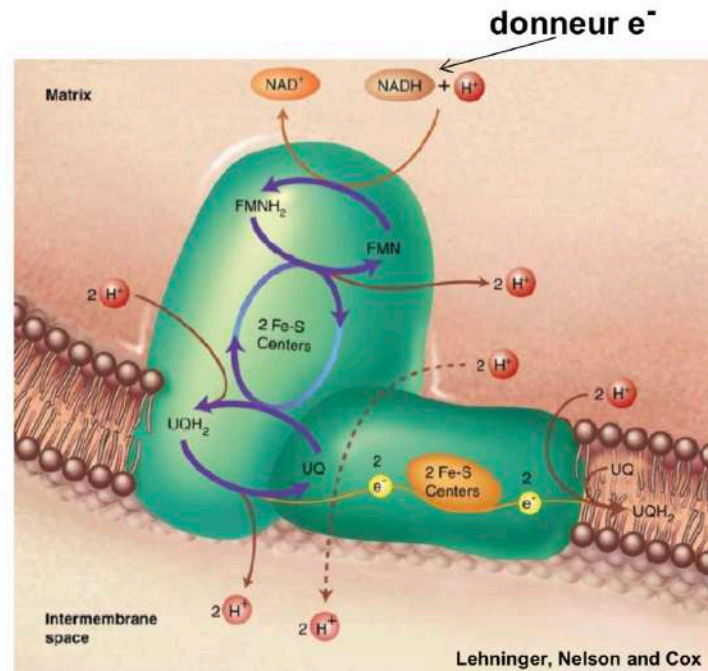
donneur e⁻ → **NADH + H⁺**

accepteur e⁻ → **CoE Q (Ubiquinone)**

fonction → **Réductase**

autre nom → **NADH déshydrogénase**

**Associé au transfert de H⁺
dans l'espace intermembranaire**



1) NADH réoxydé en NAD

2) FMN réduit en FMNH₂

3) Transfert des e⁻ aux FeS (→ FMNH₂ réoxydé en FMN)

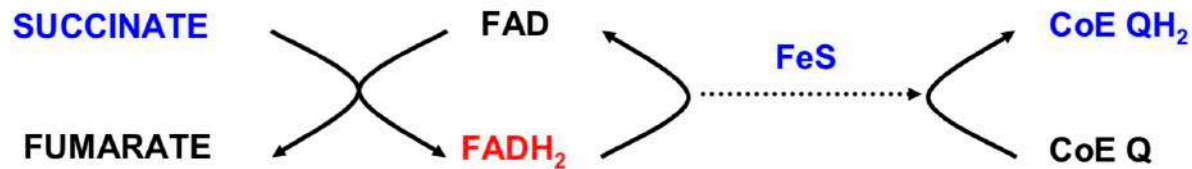
4) Transfert des e⁻ au Coe Q réduit en Coe QH₂.

Coe Q = Ubiquinone
Coe QH₂ = Ubiquinol

- L'énergie produite par le transfert des e⁻ permet un transfert de protons H⁺ de la matrice vers l'EIM → 4 H⁺

Complexe 2 : Succinate Ubiquinone Réductase

Catalyse l'oxydation du succinate en fumarate



Structure protéine : 4 chaînes

Couple redox → FAD / FeS

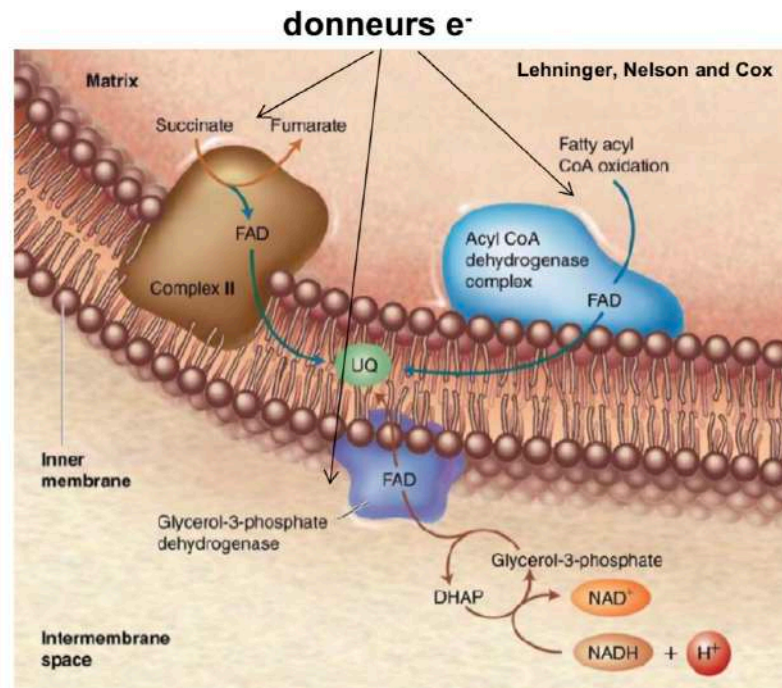
donneur e⁻ → Succinate

accepteur e⁻ → CoE Q (Ubiquinone)

fonction → Réductase

autre nom → Succinate déshydrogénase

Absence de transfert de H⁺
dans l'espace intermembranaire



- 1) Oxydation du Succinate en Fumarate avec réduction du FAD en FADH₂.
- 2) Transfert des e⁻ sur les FeS
- 3) Réduction du Coe Q en Ubiquinole
→ se déplace sur la MIM pour apporter les e⁻ au complexe 3, où il sera réoxydé en Ubiquinone.

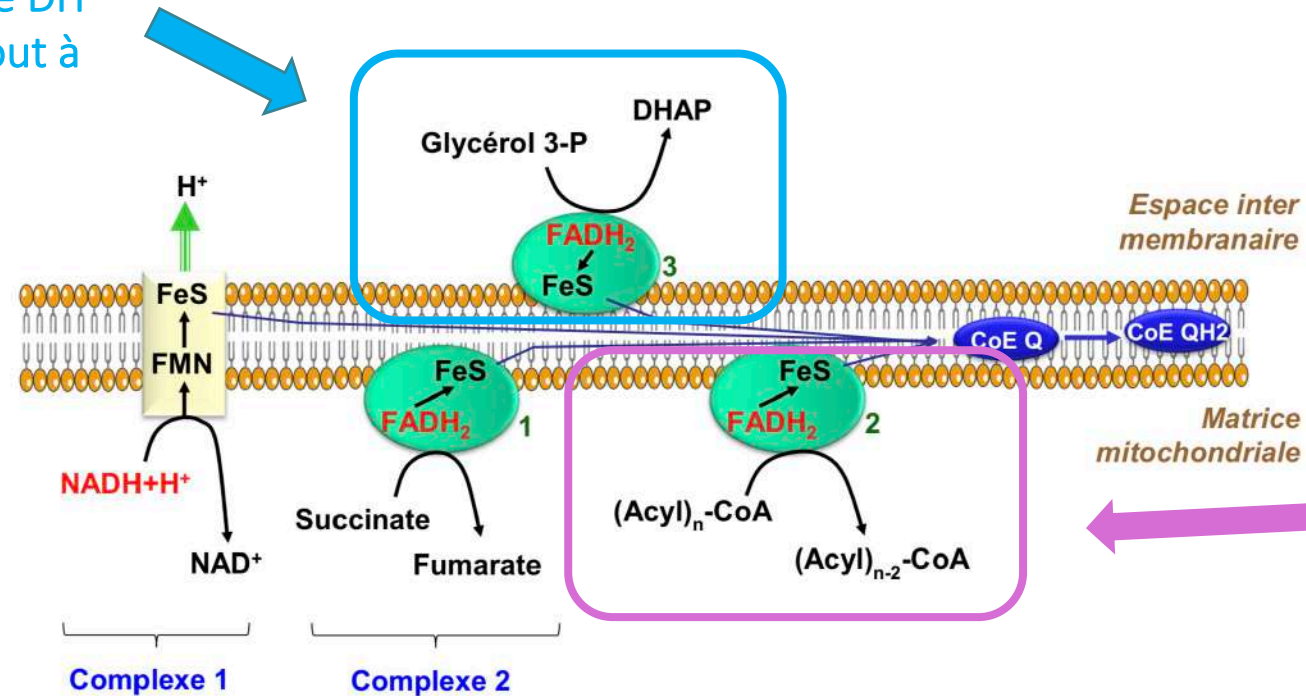
Ici → pas de transfert de H car pas assez de différences énergétiques entre les 2 éléments du couple redox

+++



Les électrons peuvent rentrer dans la CRM sans passer par les complexes 1 et 2 :

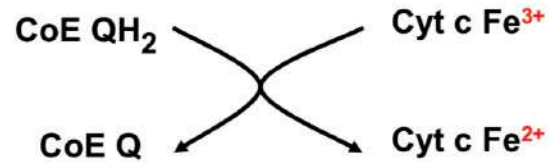
La Glycérol Phosphate DH mitochondriale (vu tout à l'heure)



1: Succinate déshydrogénase 2: Acyl-CoA déshydrogénase 3: Navette Glycérol 3-Phosphate
DHAP: dihydroxy acétone P

Complexe 3 : Ubiquinone Cytochrome C Réductase

Catalyse le transfert des électrons au cytochrome C



Structure protéine : 8 chaînes

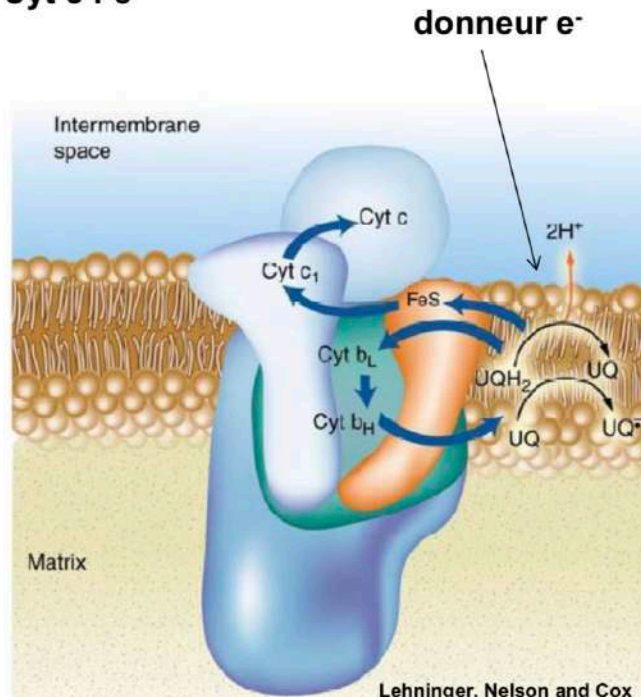
Couple redox → **Cytochromes b et C1**

donneur e^- → **CoE QH2 (Ubiquinol)**

accepteur e^- → **Cytochrome C**

fonction → Réductase

Associé au transfert de H^+
dans l'espace intermembranaire



Pb : Cyt C ne peut accepter qu'un e^- à la fois alors que le CoE QH2 doit lui en donner 2



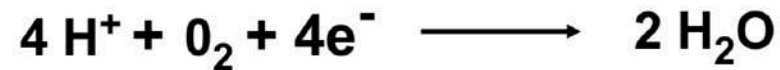
3 Cytochrome interviennent : Cyt C, c1 et b1

- 1) Transfert d'un e^- sur c1, et du 2° sur b1
- 2) Cyt C récupère le 1^{er} e^- sur c1
- 3) Transfert du 2° e^- de b1 à c1
- 4) Cyt C vient chercher le 2° e^- sur c1
- 5) Cyt C est enfin réduit ! Il perd son affinité pour le complexe 3 et devient mobile → complexe 4

→ Transfert de protons H^+ de la matrice vers l'EIM ++

Complexe 4 : Cytochrome C Oxydase

Catalyse la réduction de O₂ par 4 électrons



Structure protéine : 7 chaînes

Couple redox → **Cytochromes a, a₃ et 2 Cu⁺⁺**

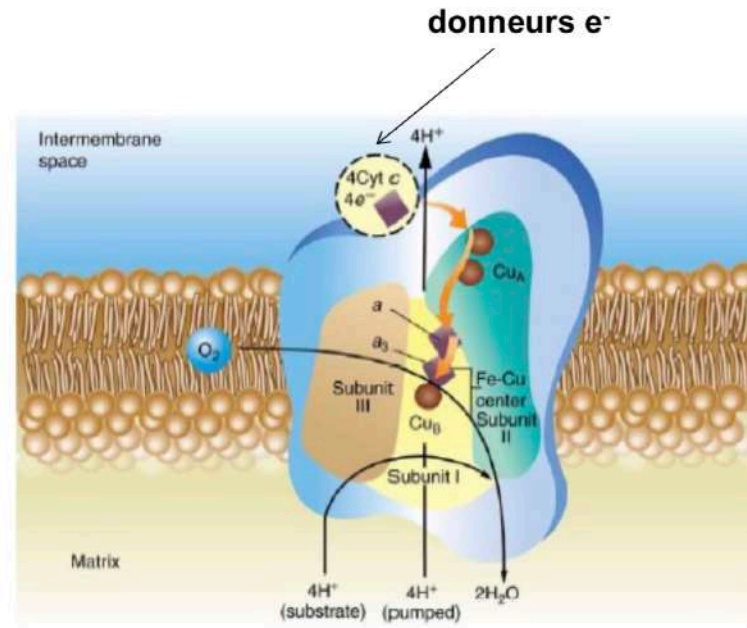
donneur e⁻ → **Cytochrome C**

accepteur e⁻ → **Oxygène moléculaire**

fonction → Oxydase

autre nom → Cytochrome oxydase

Associé au transfert de H⁺
dans l'espace intermembranaire



Lehninger, Nelson and Cox

→ Réduction de l'O₂ pour donner une molécule d'eau H₂O.

- 1) Cyt C transfère l'e⁻ sur le 1^{er} Cu²⁺
- 2) Le Cu²⁺ transfère l'e⁻ sur le cyt a
- 3) Le cyt a transfère l'e⁻ sur le cyt a₃
- 4) Le cyt a₃ transfère l'e⁻ au 2^o Cu²⁺
- 5) Le Cu²⁺ transfère l'e⁻ à l'O₂

En gros : le Cyt C transfère les e⁻ sur les cyt a et a₃, associés à 2 atomes de Cu²⁺.

→ Transfert de H⁺ dans l'EIM

Tous les complexes génèrent une
quantité d'énergie suffisante
pour entraîner un flux de protons
de la matrice vers l'EIM **SAUF LE**
COMPLEXE 2 +++++

Ce flux de protons est à l'origine de plusieurs choses:

→ L'acidification de l'EIM : gradient de pH entre l'EIM et la matrice = **gradient chimique**

(l'EIM est plus acide que la matrice, car $[H^+]$ plus élevée)

→ L'accumulation de charges positives dans l'EIM = **gradient électrique**

(potentiel électrique avec l'EIM chargé + et la matrice chargée -)



Création d'un gradient électrochimique, utilisé pour la synthèse d'ATP !!

IV – Les inhibiteurs de la CRM :



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

- **Roténone** : bloque le transfert d'e- entre FeS et Coe Q (bloque la réoxydation de FP1 par Coe Q) → Complexe 1
- **Antimycine A** : bloque le transfert d'e- entre cyt b et cyt c (bloque la réoxydation de b1) → Complexe 3
- **CN et CO** : bloquent le transfert d'e- entre le cyt a3 et le Cu2+ (Inhibent la réoxydation de Cyt a+a3) → Complexe 4

V – La Phosphorylation oxydative

:

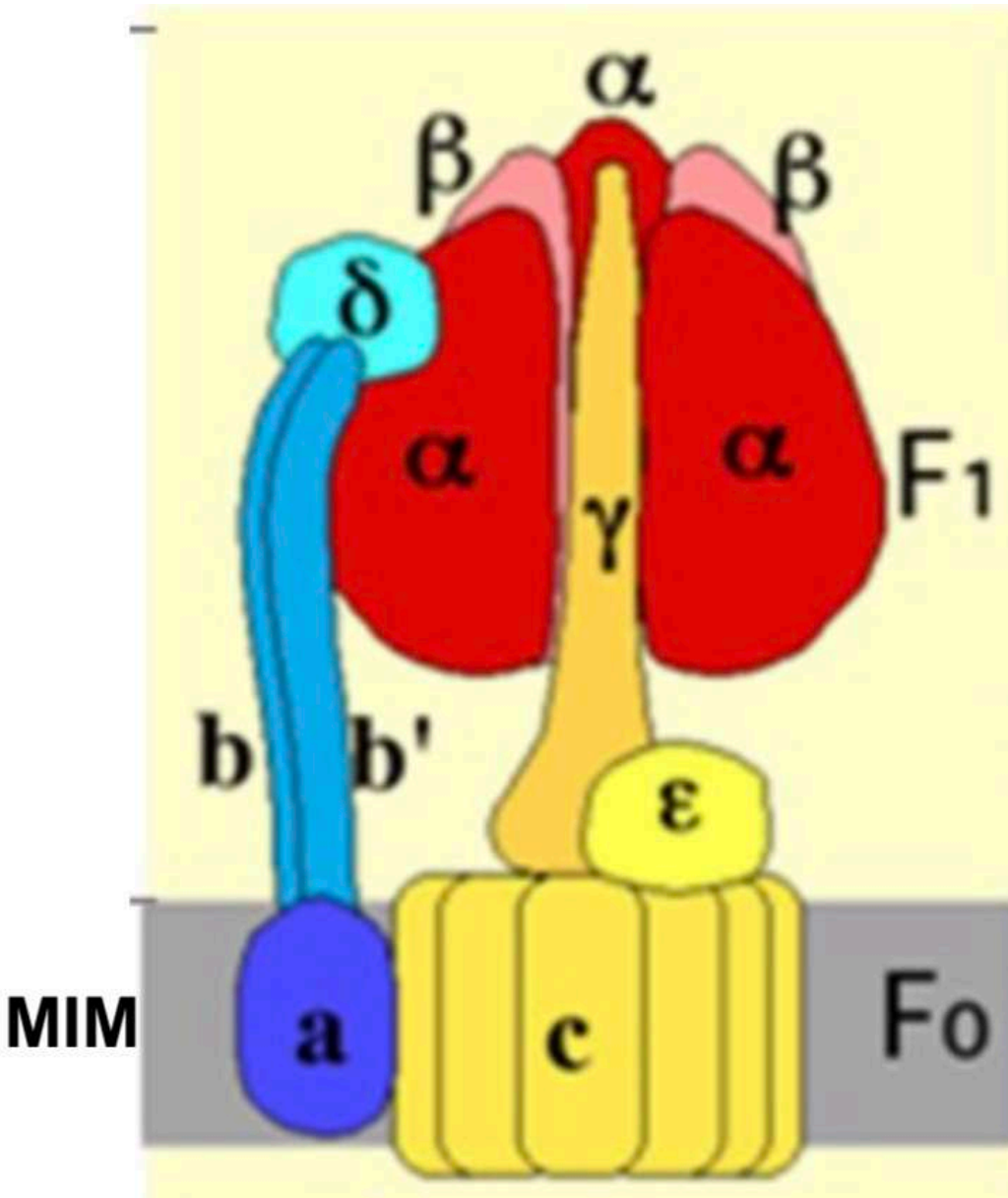


La Théorie de Mitchell = Théorie Chimiosmotique

Selon cette théorie :

- La MIM est imperméable aux protons H^+ SAUF au niveau du complexe 5 = ATP Synthase
- Alternance entre les transporteurs d'électrons et les transporteurs d' H^+
- Quand un transporteurs d' H_2 est oxydé par un transporteurs d'électrons, les H^+ sont rejetés dans l'EIM
- Les H_2 pris en charge par la CRM proviennent de donneurs d'hydrogène (coenzymes réduits) et de protons de la matrice
- **Le gradient électrochimique généré par les complexes de la CRM permet de faire fonctionner l'ATP Synthase ++ :**
 - l'énergie de transfert (de l'EIM à la matrice) de 1 H^+ = 21,5 kJ
 - L'énergie nécessaire pour synthétiser de 1 ATP = 46 kJ
- On a besoin que 3 H^+ passe de l'EIM à la matrice pour faire 1 ATP

L'ATP Synthase :



Domaine F₀

Structure :

- ☐ Transmembranaire
- ☐ Mobile
- ☐ « rotor »

Rôles :

- ☐ Canal à protons : traversé par les H^+ qui se rendent dans la matrice (sens inverse aux complexes 1,3 et 4)

Domaine F₁

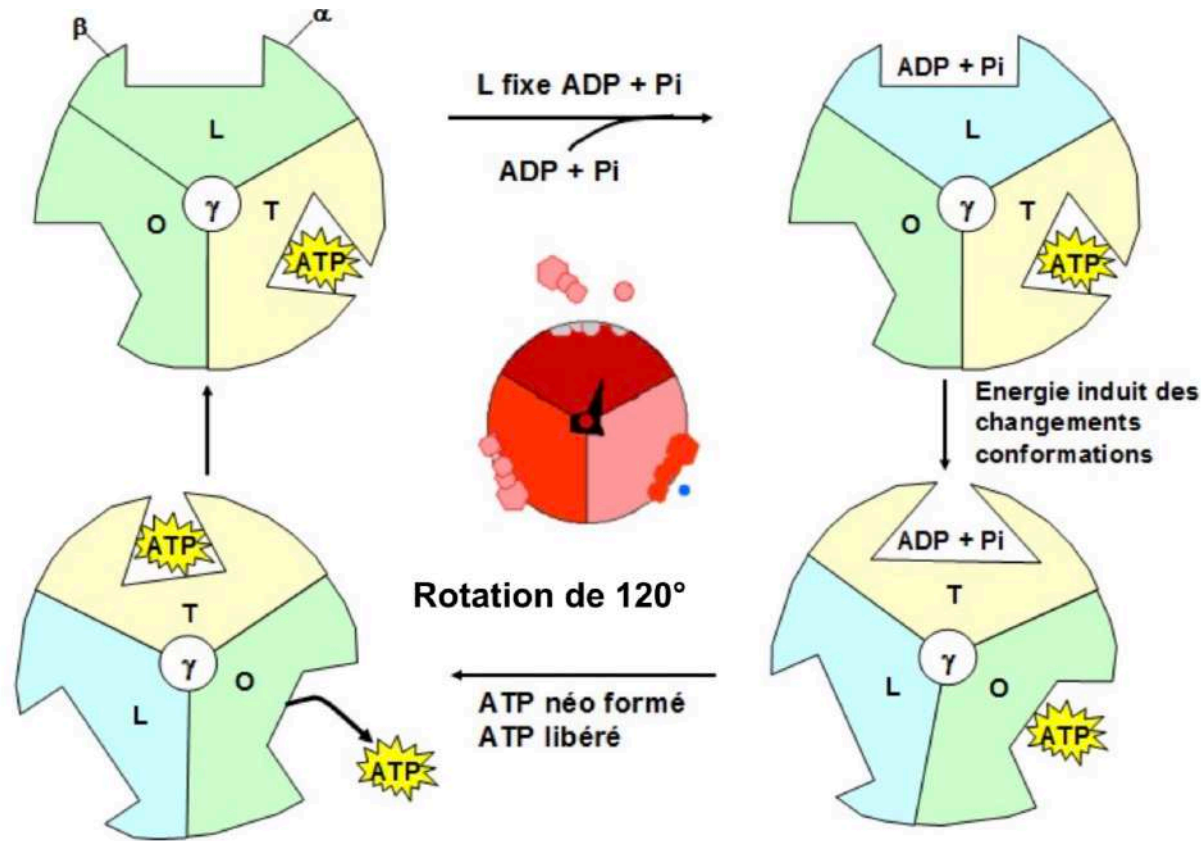
Structure :

- ❖ Extra membranaire
- ❖ Fixe
- ❖ Associé ou non à F₀
- ❖ Composé de sous unités α et β → 3 complexe α - β
- ❖ Sous unité γ = tige centrale = « stator »

Rôles :

- ❖ Activité catalytique
- ❖ Si F₁ associé à F₀ → production d'ATP
- ❖ Si F₁ dissocié de F₀ → hydrolyse de l'ATP

Fonctionnement de L'ATP Synthase :



- 3 protons vont traverser chacun leur tour le canal F_O.
- A chaque passage → F_O tourne et fait tourner avec lui la tige γ de 120° à chaque fois → **changement de conformation des dimères α-β.**
- **Les protons, en passant au travers de F_O, fournissent l'énergie nécessaire à la synthèse de l'ATP.**

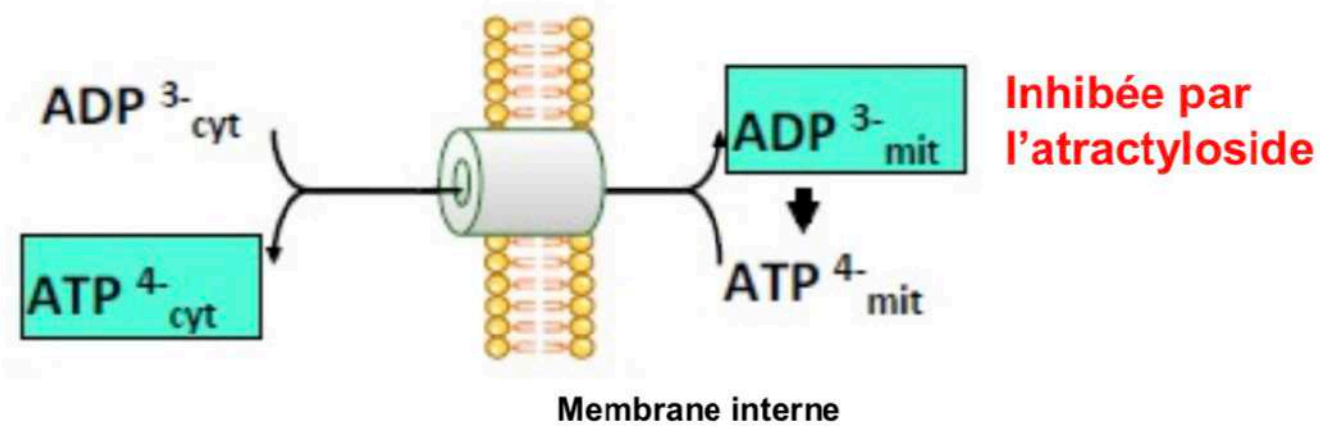
3 types de conformation des sites catalytiques :

- ❖ L = Relâché → fixation de l'ADP + Pi
- ❖ T = Tendu → forte affinité pour l'ATP formé donc ATP retenu
- ❖ O = Ouvert → ATP relâché

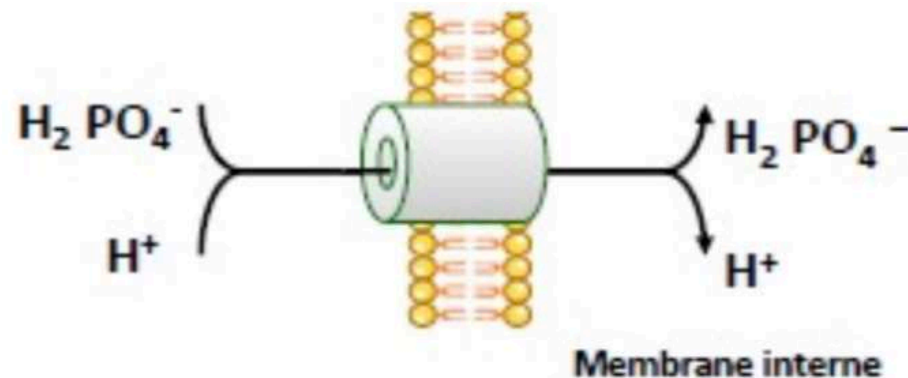
🔴* Quand une de ces trois parties change de conformation la partie suivante change aussi → Les 3 parties vont assumer chacune leur tour les 3 conformations différentes +++

Transporteurs impliqués dans la synthèse d'ATP :

- ❖ L'ATP Translocase → Antiport qui fait sortir un ATP et rentrer un ADP



- ❖ La Phosphate Translocase → Symport qui fait rentrer un P_i dans la mitochondrie en même temps qu'un H^+



VI— La Régulation de la PO :



Régulation en fonction du niveau énergétique de la cellule

- **Au repos** → pas besoin d'énergie car j'ai déjà [ATP] → la PO tourne au ralenti
- **Lors d'un effort** → besoin d'énergie car \searrow [ATP] et du coup \nearrow [ADP] → la PO s'accélère

Régulation par les inhibiteurs et les découpleurs

On a déjà parlé des inhibiteurs

- **L'oligomycine** → Bloque le flux de protons au niveau de F₀ en bloquant sa jonction avec F₁.
- **2,4 dinitrophénol** → créer un « trou » dans la MIM à travers lequel les H⁺ vont passer pour retourner dans la matrice sans passer par l'ATP Synthase.
- **Atractyloside** → Se fixe sur la face externe de l'ATP Translocase donc empêche l'ADP de rentrer.

Quand la chaîne est bloquée par un inhibiteur, les transporteurs situés en amont du blocage → forme réduite, ceux en aval → forme oxydée



Inhibiteurs \neq Découpleurs

Inhibiteurs \rightarrow bloquent le transfert d'e- donc **empêchent la CRM de fonctionner**

Découpleurs \rightarrow Font passer les H^+ de l'EIM vers la matrice par un autre moyen que l'ATP Synthase \rightarrow pas de génération d'ATP (énergie) MAIS **génération de chaleur** ! ... **la CRM ici fonctionne très bien**

VI– Autres fonctions de la mitochondrie:



- Production d'espèces réactives de l'oxygène (attention : accumulation = stress oxydatif de la cellule)
- Rôle dans le contrôle de la concentration de calcium
- Synthèse d'hormones stéroïdiennes dans les glandes surrénales
- Contrôle de la thermogénèse dans le Tissu Adipeux (TA)

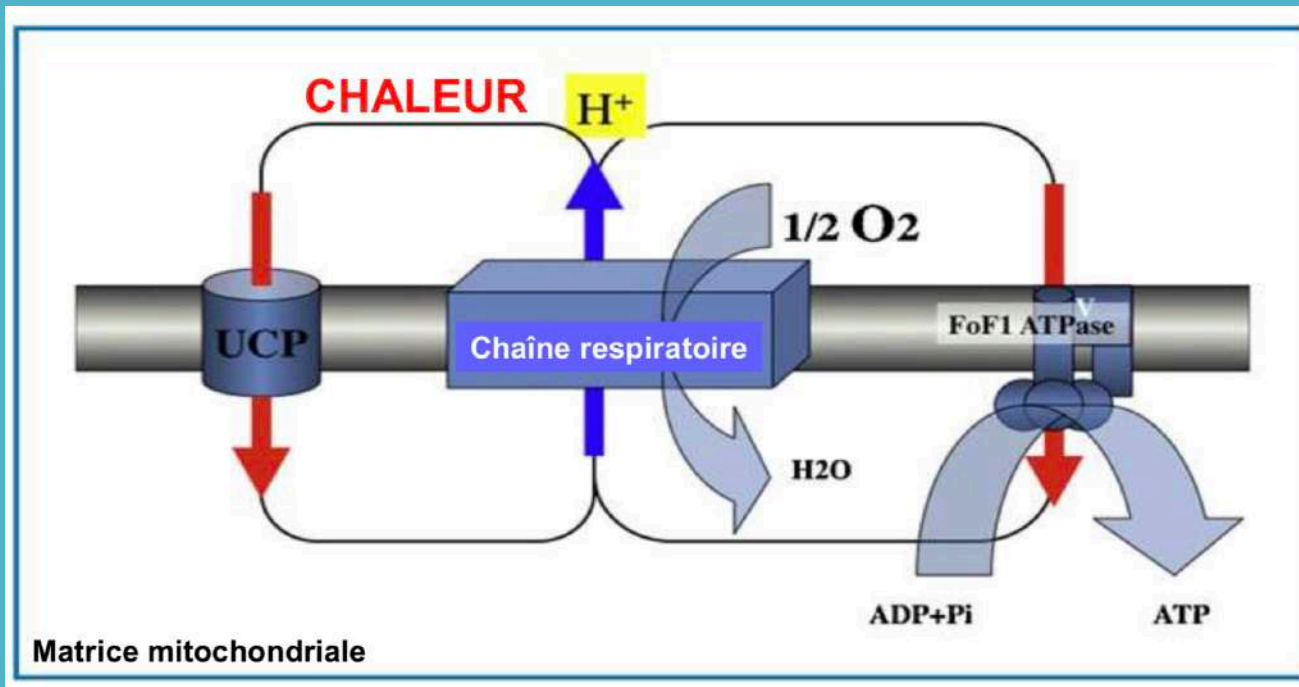
Thermogénèse adaptative / sans frisson = production de chaleur + régulation du maintien de la température corporelle.

Chez les mammifères → Se **déroule surtout dans le TA brun**

Le TA brun :

- organe thermogénique avec adipocytes bruns riches en mitochondrie → capacité oxydative ++
- très présent chez le nouveau né (diminue avec l'âge) + animaux hibernants/non hibernants exposés au froid
- Chez l'adulte : région interscapulaire, cervicale, thoracique, péri-aortique, péri-rénale
- Très vascularisé, 0,5 à 5% du poids du corps

- La respiration des cellules n'est que **partiellement couplée à la phosphorylation de l'ADP → toujours accompagnée d'une petite production de chaleur** ... Donc d'autres tissus (pas que le TA brun) sont capables de générer de la chaleur !
- Dans le TA brun, la respiration mitochondriale est quasiment totalement découplée et cela grâce à des Protéines de découplage (UCPs)



Les Protéines de découplage permettent :

- ✓ Découplage physiologique entre le flux de retour des H⁺ dans la matrice et la synthèse d'ATP
- ✓ Dissipation de l'énergie du gradient de H sous forme de chaleur

Il en existe différents types → la plus importante = UCP1 notamment dans la thermogénèse, donc très présente dans le TA brun.



FUN

