

# Chaîne Respiratoire Mitochondriale

## I. Origine et transport des cofacteurs réduits

### 1. Origine des cofacteurs

Après avoir vu la PDH et le Cycle de Krebs on va s'intéresser à la Chaîne respiratoire mitochondriale (CRM) avec son fonctionnement et ses régulations

L'objectif de la CRM est de réoxyder les molécules de cofacteurs réduits à savoir **NADH, H+ et FADH2**

Ce processus a lieu au niveau de la mitochondrie, donc il faut que ces coenzymes réduits soient disponibles au niveau de la mitochondrie

En fonction de la réaction qui a généralé le NADH+, H+ et le FADH2, ces coenzymes peuvent se retrouver :

- Soit directement dans la mitochondrie
- Dans ce cas ils seront **directement réoxydés**
- Soit ils se retrouvent au niveau du cytoplasme et dans ce cas ils nécessitent un système de navette pour être transporté dans la mitochondrie

### Origine des cofacteurs réduits NADH+H+ et FADH2

Molécules énergétiques	GLUCIDES			LIPIDES	PROTEINES
Réaction	Glycolyse Glucose ↓ Pyruvate	Décarboxylation oxydative Pyruvate ↓ Acétyl CoA	Cycle de Krebs A partir de l'Acétyl CoA	β-oxydation des acides gras Acyl CoA ↓ Acétyl CoA	Acides aminés ↓ Intermédiaires du cycle de Krebs → mitochondrie
Localisation	Cytoplasme	Mitochondrie	Mitochondrie	Mitochondrie	
Cofacteurs réduits produits	NADH+, H+	NADH+, H+	NADH+, H+ FADH2	NADH+, H+ FADH2	
	↓ Nécessite un transfert dans la mitochondrie	Produits <i>in situ</i> dans la mitochondrie directement utilisables pour la phosphorylation oxydative			

*La prof lit le diapo donc retenez tout ça (ça récapitule ce que vous voyez dans les autres voies)*

Dans le catabolisme des glucides, on a la glycolyse qui permet la transformation du glucose en pyruvate, tout en générant du NADH+, H+, tout ceci dans le cytoplasme

Ce NADH, H+ aura besoin **d'être transféré au niveau de la mitochondrie** pour être ensuite **réoxydé au niveau de la CRM**. En revanche, la décarboxylation oxydative, qui est opérée par la PDH (=pyruvate déshydrogénase) à partir du pyruvate pour générer de l'acétyl-CoA, a lieu au niveau de la mitochondrie et permet également la génération du NADH, H+

Le Cycle de Krebs (CK), qui permet l'oxydation de l'acétyl-CoA et qui a lieu au niveau de la mitochondrie permet également la génération de molécules de NADH, H<sup>+</sup> et de FADH<sub>2</sub> qui sont généralement **produites in situ au niveau de la mitochondrie**

Finalement, le métabolisme lipidique et plus particulièrement la Béta-oxydation des Acides Gras (AG) a également lieu dans la mitochondrie et **permet la génération de FADH<sub>2</sub> et de NADH, H<sup>+</sup>**

## 2. Systèmes de transports des membranes mitochondriales

Dans la mitochondrie, la membrane interne mitochondriale (MIM) est **IMPERMÉABLE** aux petites molécules, elle présente donc de nombreuses protéines de transports. Ces systèmes permettent aux coenzymes réduits qui se trouvent dans le cytoplasme d'être **transportés au niveau de la mitochondrie**. Il existe 2 systèmes de transport :

- **Les Antiports** : deux molécules sont échangées **en direction opposées**
- **Les Symports** : les deux molécules sont transportées **dans la même direction**

C'est le gradient de protons généré à la fin de la CRM qui est la force motrice de ces transports actifs +++

### Transporteurs des membranes mitochondriales

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 <sup>+</sup>	Cyt → Mit	translocation de PI
	Pyruvate	Pyruvate + H <sup>+</sup>	Cyt → Mit	translocation Pyruvate

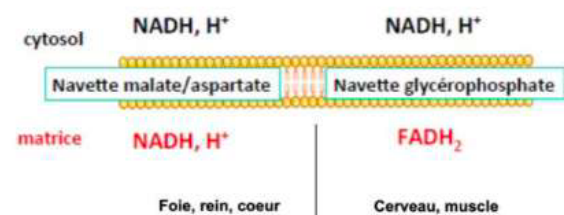
C'est le potentiel de membrane (gradient de protons) qui est la force motrice

Ce tableau aussi c'est +++ on retient bien tout ça

## 3. Transport du NADH<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>

L'organisme va utiliser des navettes différentes en fonction du tissu ou l'on se situe

### Transport du NADH, H<sup>+</sup> produit dans le cytosol vers la membrane interne de la mitochondrie



Distribution des navettes différente selon les tissus

On retrouve ici des  systèmes d'antiports  :

- La **navette malate-aspartate** qui va permettre :

Le passage  du glutamate vers la mitochondrie contre l'aspartate qui va dans le cytoplasme

- **L'antiport malate/alpha-cétoglutarate** qui permet le  passage de l'alpha-cétoglutarate vers le cytosol en échange du malate qui va rentrer dans la mitochondrie

- Le **transport de l'ADP/ATP** :

Important pour la disponibilité d'ADP au niveau de la mitochondrie pour la synthèse d'ATP.

Dans ce cas, **l'ADP rentre dans la mitochondrie** alors que **l'ATP qui a été généré dans la mitochondrie** va  la quitter pour aller dans le cytoplasme

- La **navette malate-aspartate** est abondante au niveau : **du foie, du rein et du cœur**
- La **navette glycérophosphate** est **abondante dans le cerveau et les muscles** et  permet le transfert d'équivalents NADH+ H<sup>+</sup> au cytosol vers la matrice sous forme de FADH<sub>2</sub>

## II. Principe général de la CRM et de la phosphorylation oxydative

La CRM et la phosphorylation oxydative (=PO) ont comme **objectif final de permettre la réoxydation des coenzymes réduits NADH, H<sup>+</sup> et FADH<sub>2</sub>**

Ces coenzymes seront  réoxydés  et le  pouvoir réducteur  de ces coenzymes sera  utilisé pour générer de l'ATP

Ces processus ont lieu  tout le temps  dans les cellules de l'organisme  qui contiennent des mitochondries  parce  qu'il s'agit de réactions mitochondriales

Ça concerne donc toutes les cellules **SAUF LES ÉRYTHROCYTES (= les globules rouges) qui n'ont pas de MITOCHONDRIES +++**

C'est un processus qui se fait  par étapes , par paliers au sein des  différents complexes de la CRM  et  l'étape finale  de ce processus est  la synthèse d'ATP  par une **enzyme appelée ATP synthase** (on la voit au prochain cours)

L'énergie potentielle des  nutriments , (= les AA, le glucose et les AG) est  transformée en énergie chimique sous forme d'ATP  utilisée par la cellule

### BUT

Les réactions du catabolisme cellulaire produisent des éléments réducteurs, en particulier **NADH + H<sup>+</sup>** et **FADH<sub>2</sub>**

Le but de la CRM et de la Phosphorylation Oxydative est :

- Réoxydation de ces 2 coenzymes réduits
- Utilisation du pouvoir réducteur de ces coenzymes pour la synthèse d'ATP

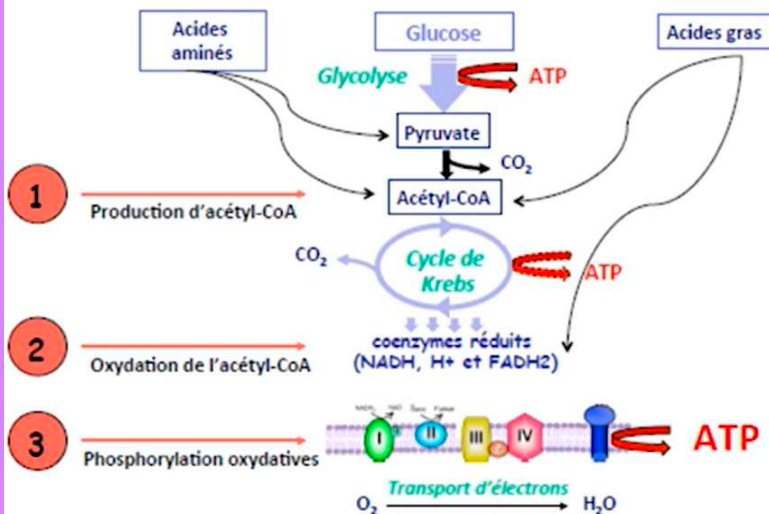
### OÙ et QUAND ?

Toutes les cellules sauf érythrocytes → **DANS LA MITOCHONDRIE**  
/ Tout le temps

### COMMENT ?

Par étapes, au sein des complexes de la CRM

Étape finale → synthèse de l'ATP par **l'ATP Synthase**



Nous avons vu que tout d'abord ces molécules sont dégradées en :

- **Pyruvate**
- **Acétyl-CoA** → ensuite oxydé au niveau du cycle de Krebs avec production d'un équivalent ATP dans une de ces réactions mais surtout la production de coenzymes réduits : **NADH, H+ et FADH2**

Ces coenzymes vont être réoxydés au niveau de la CRM grâce au transport d'électrons. L'énergie qui est libérée au cours de la réoxydation de ces

coenzymes réduits va permettre **la synthèse ultime d'ATP**

La phosphorylation oxydative est un processus qui couple la réoxydation des cofacteurs réduits NADH, H+ et FADH2, qui sont produits lors du catabolisme des molécules énergétiques (telles que les glucides, lipides et protéines) au sein de la CRM, à la production d'ATP dans une réaction de phosphorylation à partir d'ADP et de Pi qui est **catalysé par l'ATP synthase +++**

Ce processus permet donc la génération des molécules des coenzymes oxydés NAD+ et FAD et la conversion d'énergie dans le processus de phosphorylation oxydative à générer de l'ATP. C'est un processus qui implique un transport d'électrons de haute énergie à partir de molécules de NADH, H+ et FADH2 vers **l'oxygène qui est le récepteur final de ces électrons (e-)**

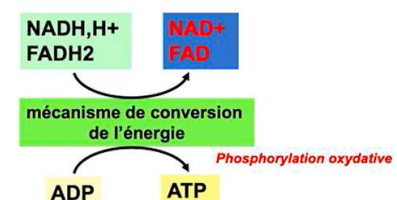
## PHOSPHORYLATION OXYDATIVE

Définition:

Processus couplant

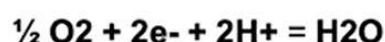
- la **réoxydation** des cofacteurs réduits (**NADH, H+ et FADH2**) produits lors du catabolisme des molécules énergétiques (glucides, lipides, ...)

- à la **production d'ATP** (réaction de phosphorylation :  $ADP + Pi = ATP$ )



**A la fin des réactions, l'oxygène sera réduit en molécules d'eau +++**

Implique un **transport des électrons de haute énergie** du **NADH, H+ et FADH2** vers un **accepteur final = l'oxygène**, réduit en molécule **H2O**



La phosphorylation oxydative est **active UNIQUEMENT EN CONDITION AEROBIE** (donc pas pendant un effort mais plutôt au repos) parce qu'on a besoin d'oxygène comme accepteur d'e- et on parle aussi de respiration cellulaire

Le transport d' $e^-$  du NADH,  $H^+$  et du  $FADH_2$  vers l'oxygène est un processus qui se fait par étape par des échanges successifs entre différents couples redox

Ces réactions ont lieu au sein des complexes de la membrane mitochondriale interne et ces complexes composent la CRM.

Ce **transfert d' $e^-$  est couplé à un transfert de  $H^+$**  à travers la membrane interne de la mitochondrie

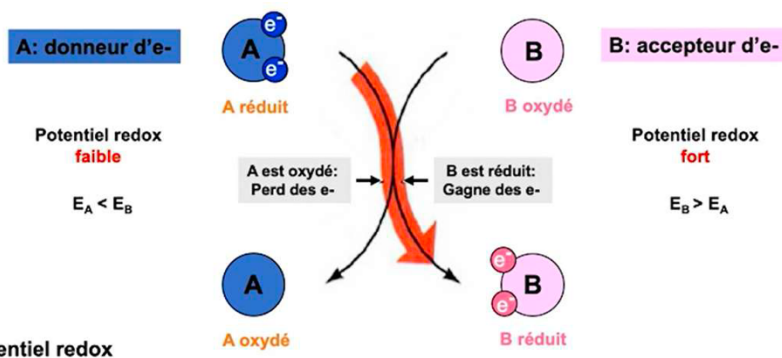
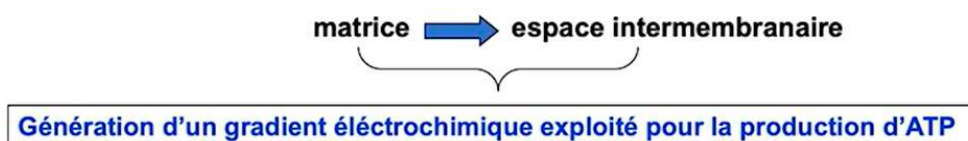
→ Ces protons vont s'accumuler au niveau de l'espace intermembranaire et ceci va générer **un gradient électrochimique qui sera exploité par la cellule pour produire de l'ATP**

**Le transport des électrons** du NADH,  $H^+$  et  $FADH_2$  vers l'**oxygène**,

- Se fait par des échanges successifs entre différents couples redox réalisés au sein des **COMPLEXES** de la membrane mitochondriale interne

➔ **Chaîne respiratoire mitochondriale**

- Est couplé à un transfert de protons ( $H^+$ ) à travers la membrane interne



La chaîne de transport des  $e^-$  qui caractérise la CRM est une succession de couples redox qui s'échangent les électrons par des réactions d'oxydoréductions

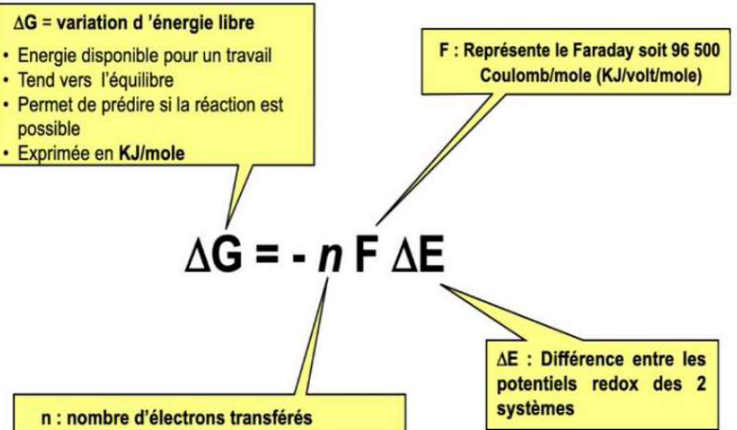
Au cours de ces réactions, les  $e^-$  vont passer d'un composé A réduit qui va perdre ses  $e^-$  en faveur d'un composé B réduit

Lors de ce passage d' $e^-$ , la molécule A qui a perdu ses  $e^-$  va se retrouver dans un état oxydé. En revanche, la molécule B qui a gagné ses électrons va passer d'un état oxydé à un état réduit et les  $e^-$  vont circuler de la molécule qui a le potentiel redox le plus faible vers la molécule acceptrice qui a le potentiel redox le plus élevé

Dans ce cas de la CRM, ce transport d'e- se fait **des molécules de NADH, H+ et FADH2 vers l'oxygène qui est l'accepteur final +++**

- Le NADH, H+ et FADH2 sont des donneurs d'e- de haut niveau d'énergie
- Ils ont un potentiel redox négatif, ce sont donc des donneurs d'e- car ils ont une faible affinité pour les e-
- En revanche, le potentiel redox de l'O étant très positif, il est un bon accepteur d'e- et a une forte affinité pour les e-

Le transfert d'électrons est associé à un transfert d'énergie, selon l'équation:



Ne vous embêtez pas avec cette formule, pas de calculs en biochimie

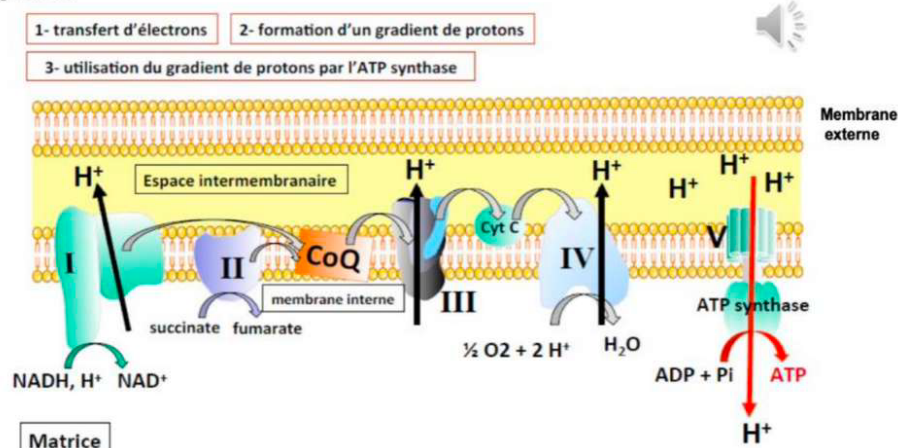
La différence des potentiels entre NADH, H+ et FADH2 et l'O est très importante. La réaction directe est très favorable et l'énergie formée est énorme. Pour cela, le passage d'e- du NADH, H+ et FADH2 vers l'O ne se fait pas en une seule étape mais par une séquence d'intermédiaires

Lors d'une réaction redox, le transfert d'électron est associé à un transfert d'énergie selon l'équation suivante et va donc dépendre :

- Du nombre d'e- transférés
- D'une constante de Faraday
- De la différence entre le potentiel redox des 2 systèmes entre les donneurs d'e- et d'accepteurs d'e-

→ Dans le cas de la CRM, **les donneurs sont NADH, H+ / FADH2 et l'accepteur est la molécule est la molécule d'oxygène**

Formée de 4 complexes membranaires de transporteurs d'électrons ordonnés séquentiellement et reliés par 2 transporteurs mobiles d'électrons (le Coenzyme Q et le Cytochrome c) + ATP synthase



La CRM à lieu dans la **membrane mitochondriale interne**

Elle se compose de **4 complexes membranaires de transports d'e-**

Elle est liée par 2 transporteurs mobiles d'e- :

- Le Coenzyme Q
- Le cytochrome C

Cette chaîne permet le transfert d'e- par des échanges successifs entre différents couples redox qui sont réalisés au sein du complexes de cette CRM à partir d'un donneur vers un accepteur

Ce transfert d'e- à travers les éléments de la CRM va entraîner la formation d'un gradient de protons à travers la membrane interne de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire

C'est ce gradient de protons qui s'accumule dans l'espace intermembranaire qui **est utilisé en dernier pour la synthèse de l'ATP par l'ATP synthase**

- La synthèse d'ATP est un système qui **fonctionne à flux tendu** (quasi pas de stock d'ATP)
- L'ATP est **très peu stockée** dans la cellule mais synthétisée continuellement en fonction des besoins cellulaires
- Ceci explique la nécessité d'un système continu et d'une régulation fine de la phosphorylation oxydative adaptée à chaque type cellulaire

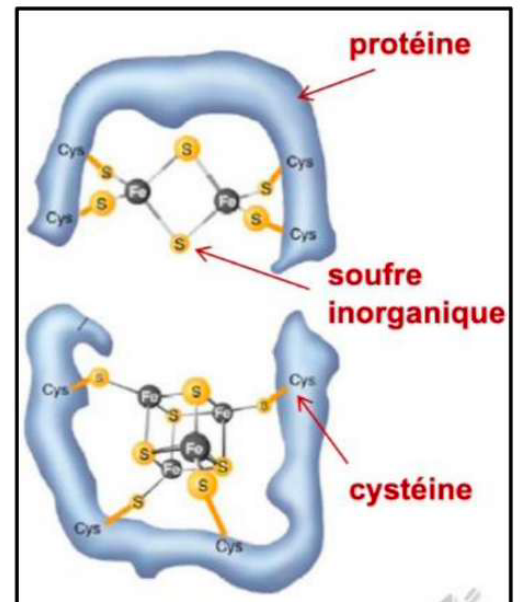
### III. Les protéines Fer-Soufre

Avant de parler des complexes de la CRM, on va tout d'abord parler des protéines fer-soufre (= Fe-S)

Ce sont des groupements prosthétiques (composé non protéique mais contenu dans une structure protéique) contenant des atomes de Fe<sup>3+</sup> qui vont acquérir un e- et passer à la forme de fer ferreux Fe<sup>2+</sup>

Ces atomes de Fe sont liés à :

- Des atomes de soufre élémentaires inorganiques
- Des atomes de soufre
- Des résidus de cystéines des protéines auxquels ils appartiennent (puisque la cystéine possède un atome de soufre)





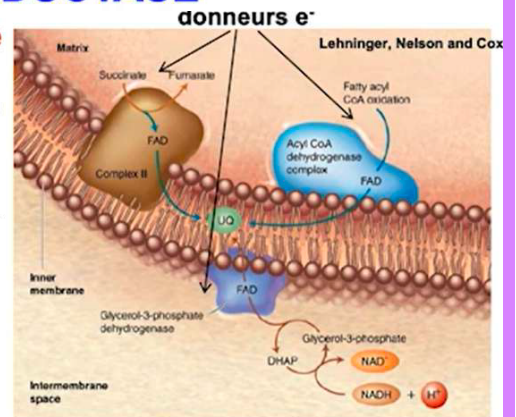
## 2. Complexe II : Succinate Ubiquinone réductase

### COMPLEXE II : SUCCINATE UBIQUINONE RÉDUCTASE

Catalyse l'oxydation du succinate en fumarate



Le complexe II de la CRM catalyse l'oxydation de succinate en fumarate. Il s'agit donc de la réaction qui appartient au cycle de Krebs et qui est catalysée par la succinate déshydrogénase (DH)



C'est un complexe protéique formé de 4 chaînes qui fait intervenir le FAD comme coenzyme qui est réduit dans un premier temps en FADH2

Il va ensuite transférer les e- sur des protéines Fe-S qui vont par la suite transférer les e- sur des molécules de coenzyme Q qui va se retrouver dans son état réduit d'ubiquinol (même accepteur d'e- que pour le complexe I)

Structure protéine : 4 chaînes

Couple redox → FAD / FeS

donneur e- → Succinate

accepteur e- → CoE Q (Ubiquinone)

fonction → Réductase

autre nom → Succinate déshydrogénase

→ Au niveau de ce complexe II, l'énergie qui est dégagée lors de ce transfert qui est donc catalysée par la succinate ubiquinone réductase (= succinate déshydrogénase)

**NE PERMET PAS l'accumulation de protons au niveau de l'espace Intermembranaire +++**

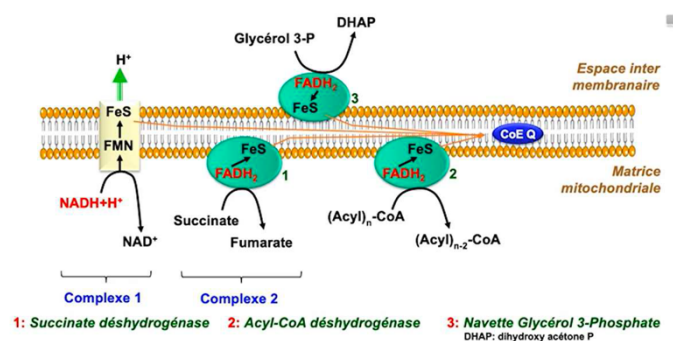
Le coenzymes Q réduit qui a récupéré les e- en provenance du complexe I et II de la CRM peuvent diffuser à travers la membrane et amener ces e- vers le complexe III

→ En effet, la 1ère étape de la β-oxydation des AG est catalysé par l'acyl-CoA déshydrogénase qui va générer du FADH2 avec transfert d'e- vers les centres Fe-S

→ Il y a aussi le glycérol-3-P formé dans la glycolyse ou par hydrolyse des triglycérides qui va céder ses e- après transformation en DHAP (= dihydroxyacétone-phosphate) par le glycérol phosphate déshydrogénase qui fonctionne aussi comme transporteur du NADH, H+

Tout cela ainsi que les e- qui proviennent du complexe I vont arriver sur le coenzyme Q qui va se retrouver dans sa forme réduite, qui va flotter sur la couche lipidique de la membrane mitochondriale et qui va donc permettre le passage d'e- au niveau du complexe III et au niveau de ce complexe, il sera réoxydé +++

#### Entrées dans la CRM



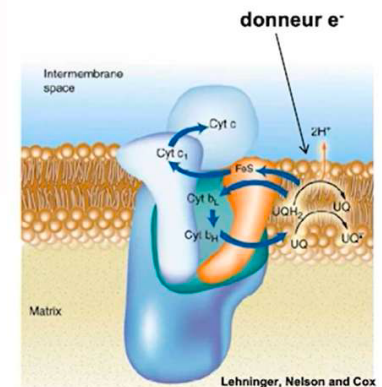
### 3. Le complexe III : Ubiquinone cytochrome C réductase

#### COMPLEXE III : UBIQUINONE CYTOCHROME C RÉDUCTASE

Catalyse le transfert des électrons au cytochrome C



Au niveau du complexe III de la CRM, il y a le transfert d'e<sup>-</sup> à partir d'ubiquinol (=ubiquinone réduite) qui a récupéré les e<sup>-</sup> à partir du complexe I et du complexe II vers le cytochrome C



Ce complexe est une ubiquinone cytochrome C réductase **composé de 8 chaînes protéiques** et qui contient :

- Un cytochrome b
- Un cytochrome c1

Au niveau de ce complexe, les e<sup>-</sup> sont transférés de l'ubiquinol vers le cytochrome C. L'ubiquinol va retrouver sa forme oxydée d'ubiquinone et le cytochrome C va récupérer des e<sup>-</sup>

Structure protéine : 8 chaînes

Couple redox → **Cytochromes b et C1**

donneur e<sup>-</sup> → **CoE QH2 (Ubiquinol)**

accepteur e<sup>-</sup> → **Cytochrome C**

fonction → **Réductase**

L'ubiquinol va pouvoir transférer 2 e<sup>-</sup>, alors que le cytochrome C peut acquérir un seul e<sup>-</sup> à la fois. Dans ce cas, il y a un premier e<sup>-</sup> qui est transféré sur le cytochrome C1 et ensuite sur le cytochrome C. En attendant, le 2ème e<sup>-</sup> est transféré sur le cytochrome b et ensuite lorsque le 1er e<sup>-</sup> aura rejoint le cytochrome C, le second e<sup>-</sup> passera sur le cytochrome C1 puis sur le cytochrome C

Le **cytochrome C étant mobile**, il pourra transférer les e<sup>-</sup> vers le complexe IV de la CRM → Au niveau de ce complexe, le gradient énergétique qui se dégage par le transfert d'e<sup>-</sup> **permet le transfert des 2 protons au niveau de l'espace intermembranaire +++**

### 4. Le complexe IV : Cytochrome C oxydase

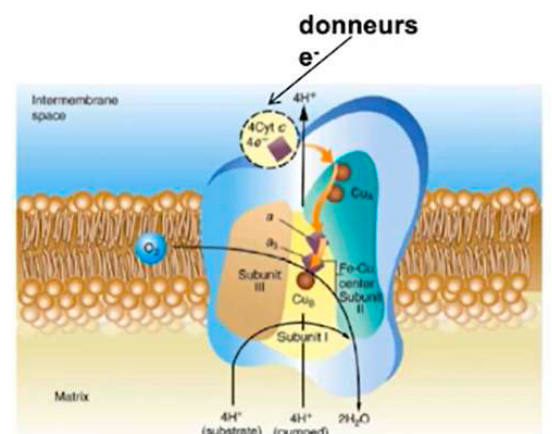
Catalyse la réduction de O<sub>2</sub> par 4 électrons



Dans le dernier complexe de la CRM, on a le transfert d'e<sup>-</sup> sur l'O : les e<sup>-</sup> qui proviennent du cytochrome C.

Il s'agit d'une cytochrome oxydase dans laquelle **une molécule d'O est réduite avec 4 e<sup>-</sup> pour former 2 molécules d'H<sub>2</sub>O**.

Ce complexe contient des cytochromes a et a3 et des atomes de cuivre



Lehninger, Nelson and Cox

Les atomes passent du Cu au cytochrome A puis au cytochrome a3 et enfin sur l'Oxygène. Lors de ce transfert d'e<sup>-</sup>, il y a également 4H<sup>+</sup> qui vont être transférés de la matrice vers l'espace intermembranaire.

Les e<sup>-</sup> se déplacent du système ayant le potentiel le + négatif (= le système le + réducteur) vers le système ayant le potentiel le + positif (dont le système le + oxydant).

Les H<sup>+</sup> eux traversent le MIM et **donc s'accumulent dans l'espace intermembranaire dans le complexe I, III et IV** et vont donc entraîner une différence chimique et électrique entre les compartiments et c'est cette différence qui **sera utilisée pour la synthèse de l'ATP**.

Structure protéine : 7 chaînes

Couple redox → **Cytochromes a, a3 et 2 Cu<sup>++</sup>**

donneur e<sup>-</sup> → **Cytochrome C**

accepteur e<sup>-</sup> → **Oxygène moléculaire**

fonction → Oxydase

autre nom → Cytochrome oxydase

## V. Régulation de la CRM +++

Il existe des inhibiteurs qui bloquent la CRM à différents niveaux et qui empêchent le passage d'e<sup>-</sup> vers les accepteurs

Ces inhibiteurs sont utilisés dans des expériences pour comprendre quel complexe est impliqué par exemple dans un observation expérimentale donnée

**Complexe I** : bloquée par la **roténone**

**Complexe II** : pas d'inhibiteur spécifique

**TOUT ÇA +++**

**Complexe III** : bloqué par l'**antimycine A**

**Complexe IV** : (=cytochrome C oxydase) : peut-être **inhibé par le cyanure** et le **monoxyde de carbone (CO)**

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

Conclusion :

- Les réactions du catabolisme cellulaire et le Cycle de Krebs produisent des éléments réducteurs en particulier NADH, H<sup>+</sup> et FADH<sub>2</sub>
- Le but de la CRM est la réoxydation de ces 2 coenzymes réduits
- Le transport des électrons du NADH, H<sup>+</sup> et FADH<sub>2</sub> vers l'oxygène (=accepteur final) se fait par des échanges successifs entre différents couples redox réalisés au sein de 4 complexes de la MIM
- La CRM est couplée à un transfert de protons H<sup>+</sup> à travers la MIM (de la matrice vers l'EIM) qui va générer un gradient de charges et une différence de PH qui sera exploitée pour la synthèse d'ATP par l'ATP synthase

FIN

*Pour ce cours, apprenez bien les différents complexes de la CRM, les systèmes d'antiports et de symports et surtout +++ la régulation de la CRM  
On se retrouve bientôt pour l'ATP synthase*

Dédicaces :

- **Estelle** qui m'a beaucoup embêté pour avoir sa dédi
- **Garance** et **Maxime** vous avancez super bien, continuez comme ça !
- **Lau** sur le discord et ses potes qui bossent fièrement mes cours à la BU
- Les **P1** qui m'ont fait des **Cycles de KREBS** !! Merci à **Tea, Célia** et **Ophélie**

