

LA CHAINE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE (CRM)



I. CONTEXTE

1) Origine des cofacteurs réduits

Petit rappel sur les abréviations :

- CRM = Chaîne Respiratoire Mitochondriale
- EIM = Espace InterMembranaire
- MIM et MEM = Membra Interne/Externe Mitochondriale
- e- = électrons
- H+ = protons
- CoE = coenzymes

Objectif de la CRM : Réoxyder les cofacteurs réduits **NADH+H+** et **FADH₂**.

Ce processus a lieu au niveau de la mitochondrie => il faut que ses CoE réduites soient disponibles au niveau de la mitochondrie.

En fonction de la réaction qui les a générés,

-> ils seront soit déjà dans la mitochondrie

-> soit au niveau du cytoplasme (-> il faudra un **système de navettes** pour qu'ils soient transportés au niveau de 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+ FADH ₂	NADH+,H+ FADH ₂	
	↓ Nécessite un transfert dans la mitochondrie	Produits <i>in situ</i> dans la mitochondrie directement utilisables pour la phosphorylation oxydative			

2) Transporteurs des membranes mitochondriales

TUT'RAPPEL

La **MIM** est **impermeable** (cad qu'elle ne laisse pas passer) au petite molécules, elle présente donc de nombreuses **protéines de transports** (les navettes) pour permettre le passage des molécules engagées dans une voie métabolique mitochondriale.

Il existe 2 systèmes de transports :

- **Les antiports** : deux molécules sont **échangées en direction opposée**

- Navette Malate/ Aspartate

- Antiport ADP/ ATP -> importante pour la dispo d'ADP dans la mitochondrie pour la synthèse d'ATP.

- **Les symports** : les deux molécules sont transportées dans la **même direction**

- Phosphates

- Pyruvates

++ C'est le gradient de protons (H+) généré à la fin de la CRM (= potentiel de membrane) qui est la force motrice de ces transports actifs ++

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

Vous m'apprenez bien ce tableau les enfants c'est hyper important +++

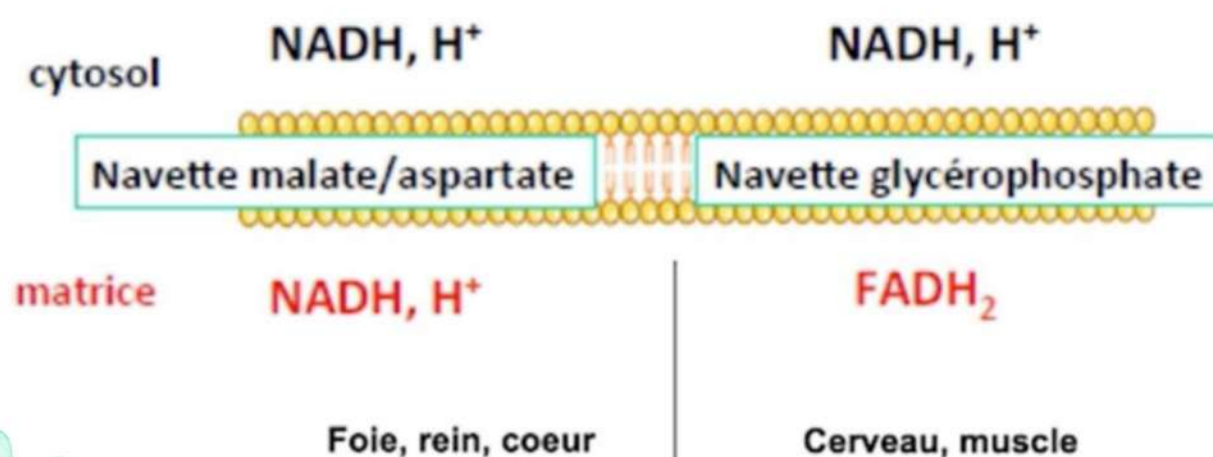
3) Transport du NADH+H+

L'organisme va utiliser des navettes différentes en fonction du tissu :

- La **navette malate/aspartate** est abondante au niveau du **foie, du rein, du cœur** et permet un passage des éléments **NADH, H+** réduits du cytoplasme vers la matrice mitochondriale.

- La **navette glycérophosphate** est abondante dans le **cerveau et les muscles** et permet le transfert d'équivalents NADH, H+ au cytosol vers la matrice **sous forme de FADH₂**.

Distribution des navettes différente selon les tissus



On REPETUT' :

But de la CRM et de la Phosphorylation Oxydative (PO) = réoxyder les CoE réduits, en utilisant leur pouvoir réducteur dans la synthèse d'ATP.

Ce processus a lieu tout le temps, dans **presque** toutes les cellules de l'organisme.

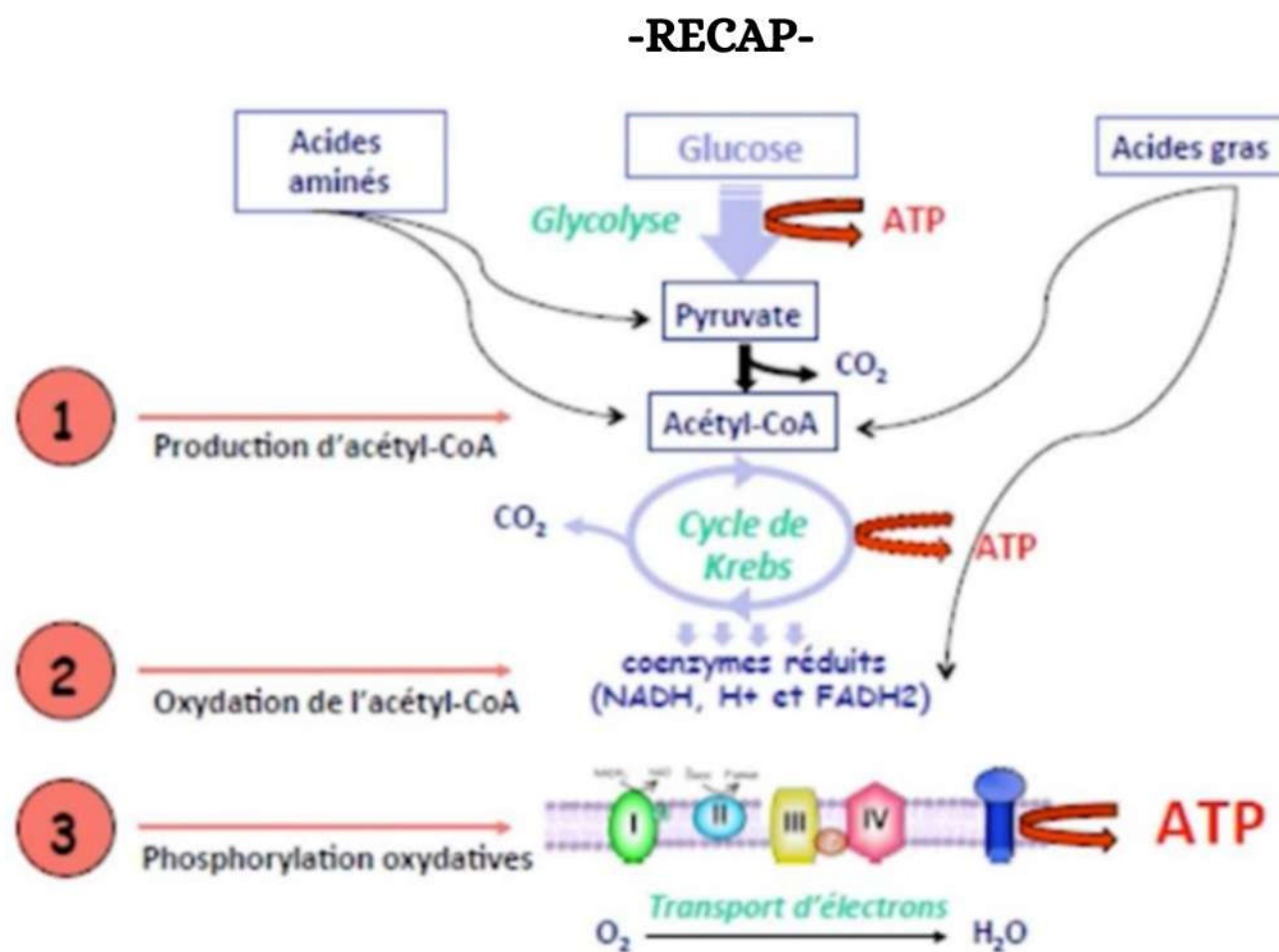
EXECPTUT'

SAUF les érythrocytes (= globules rouges)

Car ces cellules n'ont que très peu d'organites : ils ne possèdent ni noyau, ni de **mitochondrie**
=> donc **pas de CRM** => donc **pas de réoxydation des composés réduits**

Il se fait par étapes au sein des différents **complexes de la CRM**, l'étape finale étant la **synthèse d'ATP avec l'ATP synthase**.

L'énergie potentielle des nutriments est transformée en **énergie chimique** (sous forme d'ATP) utilisée par la cellule.



Pas de panique, ça c'est le gros du gros, on va tout détailler dans la suite du cours ...

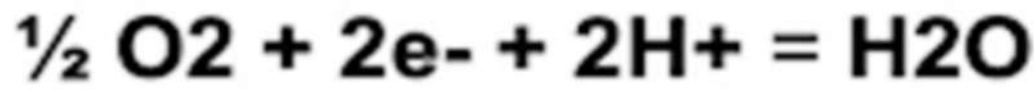
4) La Phosphorylation oxydative (PO)

Processus couplant :

- La **réoxydation des cofacteurs réduits** (NADH, H⁺ et FADH₂) produits lors du catabolisme des molécules énergétiques
- A la **production d'ATP** (phosphorylation : ADP+Pi=ATP) catalysée par l'**ATP synthase**

On génère donc des **CoE oxydés NAD⁺ et FAD** ainsi que de l'**ATP**.

La PO implique un transport des électrons de haute énergie à partir du NADH H⁺ et FADH₂ vers un accepteur final : **l'oxygène, réduit en H₂O**.



La PO est active UNIQUEMENT en condition AÉROBIE++

On a besoin d'oxygène comme accepteur d'électron. On parle aussi de respiration cellulaire.

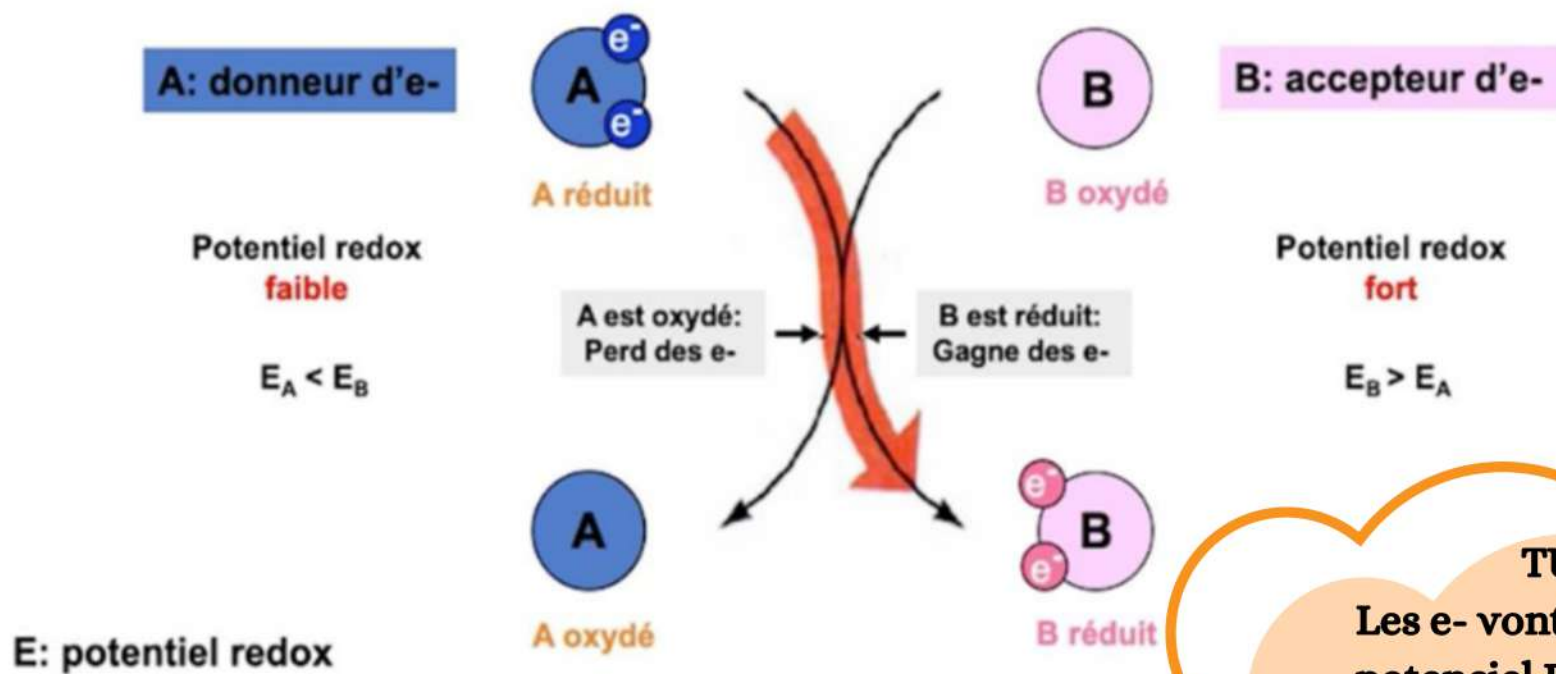
Ce transport d'e⁻ du NADH,H⁺ et FADH₂ vers l'oxygène se fait par échanges successifs entre différents **couples redox**, réalisés au sein des **COMPLEXES de la MIM qui composent la CRM**.

L'énergie portée par ces e⁻ est trop importante pour être dégagée en une seule fois, il va donc y'avoir plusieurs complexes successifs qui vont pouvoir se **partager cette énergie**.

Il est couplé à un **transfert de protons H⁺ à travers la MIM**. Ces protons s'accumulent au niveau de l'espace intermembranaire (EIM), et génèrent un **gradient électro-chimique** exploité par la cellule pour la synthèse de l'ATP.

La chaîne de transport des électrons

Succession de couples redox qui s'échangent les électrons par des réactions d'oxydo-réduction



TUT'RAPPEL

Les e⁻ vont de la molécule au potentiel Redox le + faible vers celle ayant le potentiel Redox le + élevé :

Potentiel Redox le + faible

Potentiel Redox le + élevée

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

NADH+H ⁺ , FADH ₂	Oxygène
Haut niveau d'énergie = potentiel Redox négatif =>faible affinité pour les e ⁻ = DONNEUR d'e⁻	Potentiel Redox très positif => grande affinité pour les e ⁻ = ACCEPTEUR d'e⁻

La différence de potentiel entre CoE réduits et l'oxygène est très importante : la **réaction directe est très favorable** et l'énergie fournie est énorme. C'est pour cela que le transfert d'e⁻ se fait par une séquence d'intermédiaires et **pas en une seule étape**.

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

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

Cette énergie sera utilisée pour la synthèse d'ATP

Lors d'une réaction redox, le transfert d'e⁻ est associé à un transfert d'énergie selon l'équation ci-dessus et dépend :

- Du nombre d'e⁻ transférés, noté n
- De la constante de Faraday, notée F
- De la différence entre les 2 potentiels redox, noté E

II. La Chaine Respiratoire Mitochondriale :

La CRM est formée :

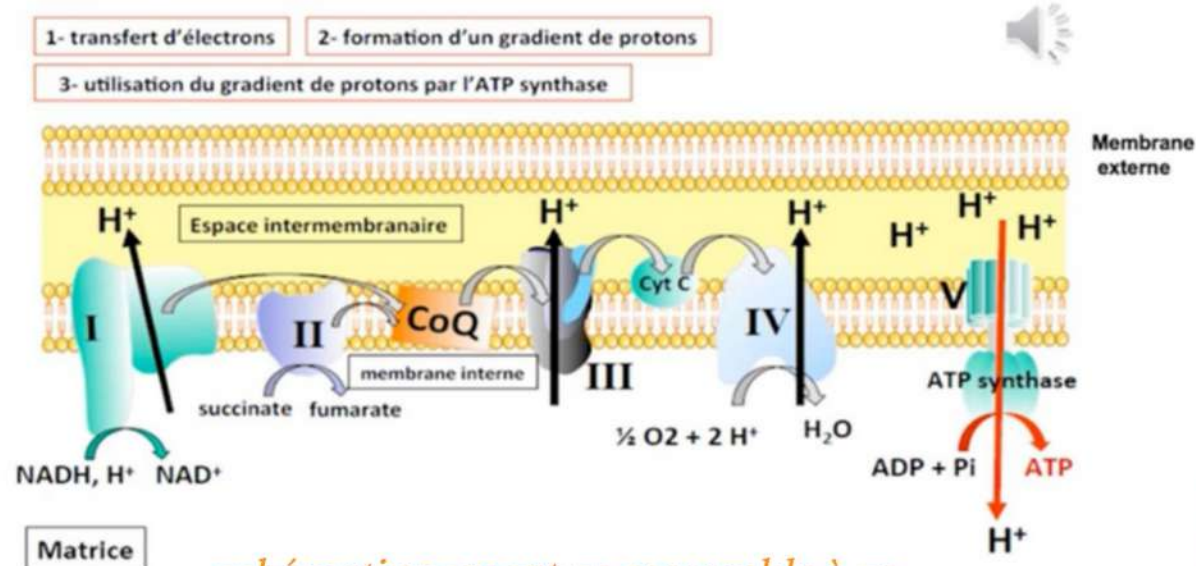
- de **4 complexes membranaires** de transporteurs d'e⁻ ordonnés séquentiellement et reliés par
- **2 transporteurs mobiles d'e⁻** (CoE Q et Cytochrome C)
- **ATP Synthase**

Fonction :

- Elle permet le **transfert d'e⁻** par des échanges successifs entre différents couples redox réalisés au sein des complexes de la CRM.

Comme vous le savez sûrement sachant que ça fait 3600 fois qu'on le répète : (mais c'est parce que c'est +++)

Ce **transfert d'e⁻** entre les éléments de la CRM entraîne un **gradient de H⁺ à travers la MIM** : de la matrice vers -> l'espace intermembranaire. Ce gradient de H⁺ est utilisé dans la synthèse d'ATP.



Il faut savoir que l'ATP est **très peu stocké** dans la cellule. Elle va être **synthétisée continuellement en fonction de des besoins** de la cellule.

On dit que la synthèse d'ATP est un système qui fonctionne à **FLUX TENDU**

Il y a donc une nécessité d'un **système continu** et d'une **régulation fine** de la PO, adaptée à chaque type cellulaire.

APPARTUT' : Les protéines Fer-Soufre

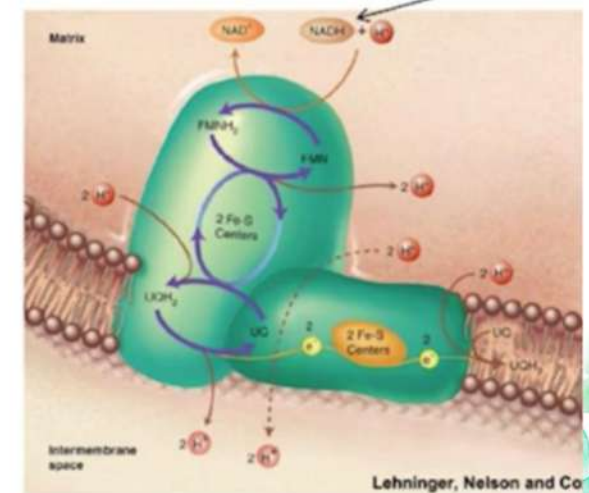
- Ce sont des **groupements prosthétiques** contenant des atomes de **fer ferrique Fe³⁺** qui vont acquérir un e⁻ et passer sous forme de **fer ferreux Fe²⁺**. Ces atomes de fer sont liés à des atomes de **soufre élémentaire inorganique** ainsi qu'à du **soufre issu de résidus cystéine**.
- Ces protéines sont **non-héminiques** : le fer n'est pas inclus dans une structure de type hème.
- Elles sont des intermédiaires et permettent le **transfert d'e⁻ depuis les complexes 1 et 2 de la CRM vers le CoE Q**
- Il y a autant de fer que de soufre, et le soufre a comme fonction de stabiliser le fer par des liaisons de coordination.
- Les atomes de fer sont responsables du transfert d'e⁻ : **passage de fer ferrique à fer ferreux ++**

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

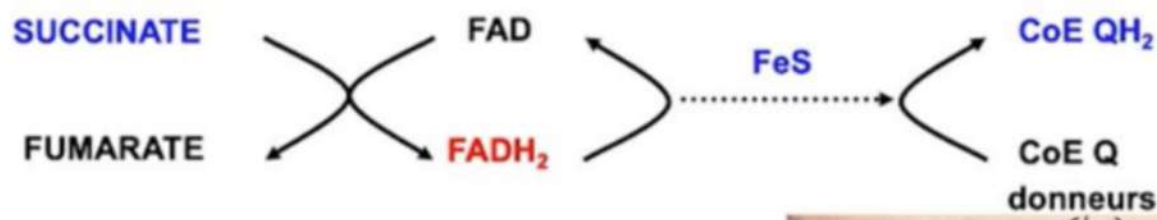


- Les e⁻ sont transférés de la NADH H⁺ vers l'**accepteur final : l'ubiquinone (=CoE Q)**, qui se retrouvera sous sa forme réduite d'**ubiquinol**.

- Le transfert n'est pas direct, les e⁻ sont d'abord transférés sur une **molécule de FMN, qui sera réduite en FMNH₂**. Puis, ce sont les **protéines Fer-Soufre** qui amènent les e⁻ au **coenzyme Q**
- Cette structure protéique a une forme de L, avec une partie localisée dans la **MIM**, et l'autre donnant dans la matrice mitochondriale.
- **L'énergie dégagée lors de ce transfert d'e⁻ permet à 4 H⁺ de s'accumuler dans l'EIM ++**

COMPLEXE 2 : SUCCINATE UBIQUINONE RÉDUCTASE

Catalyse l'oxydation du succinate en fumarate



Structure protéine : 4 chaînes

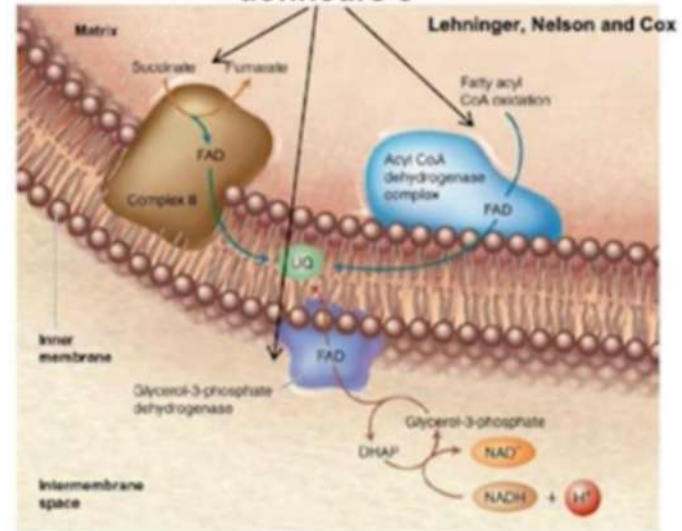
Couple redox → FAD / FeS

donneur e⁻ → Succinate

accepteur e⁻ → CoE Q (Ubiquinone)

fonction → Réductase

autre nom → Succinate déshydrogénase



- Ce 2ème complexe catalyse l'oxydation du succinate en fumarate : c'est une réaction appartenant au CDK catalysée par la **succinate déshydrogénase**. (*rappelez vous c'est la seule étape qui ne se déroule pas dans la matrice mitochondriale*)

- Ce complexe protéique :

-> est formé de **4 chaînes**

-> il fait intervenir le **FAD** comme CoE, **réduit en FADH₂**,

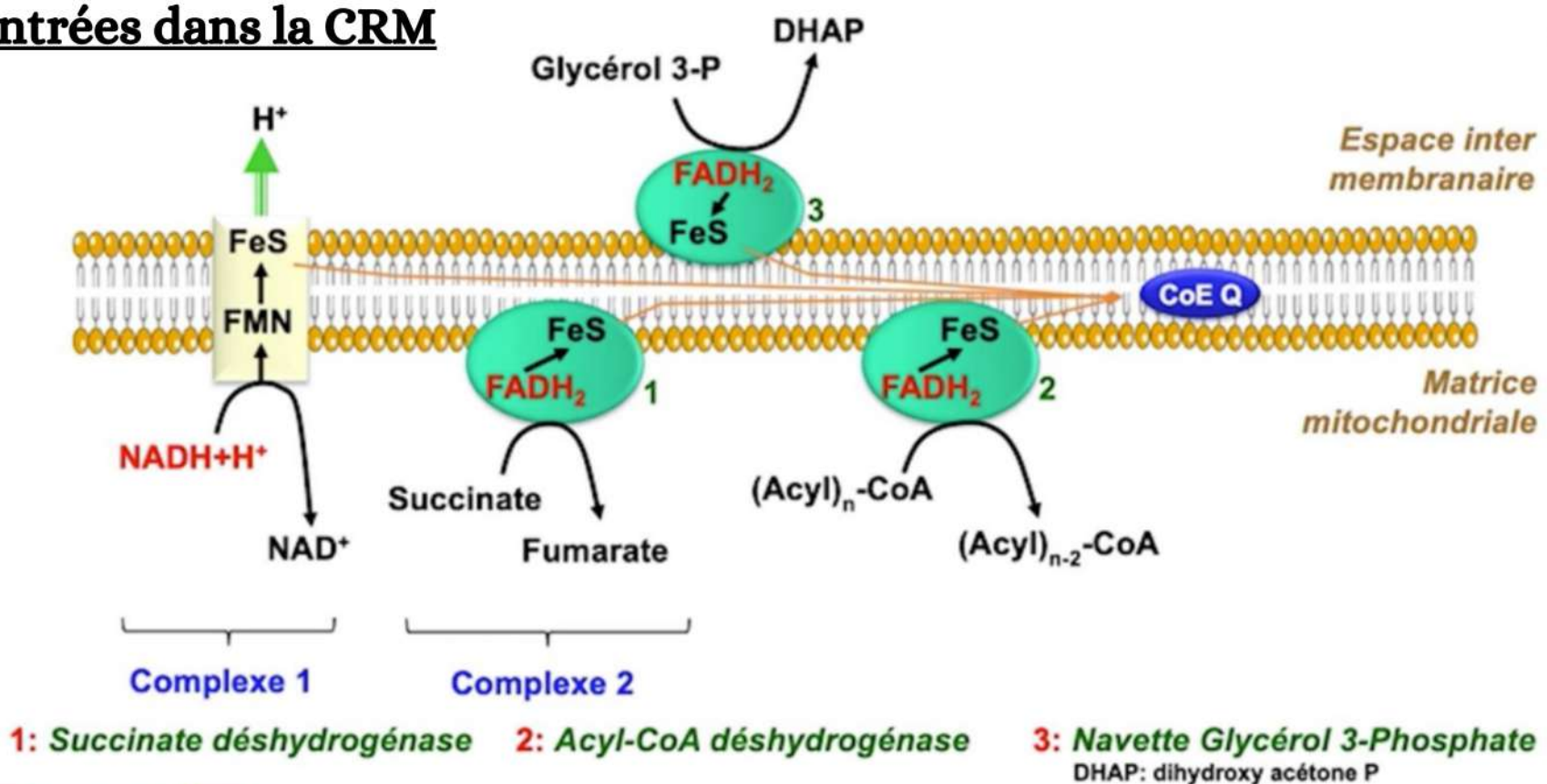
-> puis les e⁻ de la CoE réduit FADH₂ seront transférés sur les **protéines Fer-Soufre** qui les amènent jusqu'au **CoE Q** (=ubiquinone devient ubiquinol).

- L'énergie dégagée par ce transfert, catalysée par la **Succinate ubiquinone réductase = Succinate déshydrogénase**,

++ne permet PAS l'accumulation de protons au niveau de l'EIM : 0 H⁺ ++

Le **Coenzyme Q réduit**, qui a récupéré les e⁻ en provenance du complexe 1 et du complexe 2 de la CRM peut diffuser à travers la membrane et **amener ces e⁻ vers le complexe 3**.

Les entrées dans la CRM



Le CoE Q du complexe 2 est également un point d'entrée des éléments réduits (FADH₂) et donc des e⁻ au niveau de la CRM, mais sans passer par le complexe 2.

(en gros le complexe 2 fait rentrer des e⁻ par le composé réduit FADH₂ lors de la réaction catalysée par la succinate DH, cependant tout les FADH₂ ne sont pas issu de que d'une seul réaction, il y a aussi **d'autre FADH₂ produits lors d'autres réactions** d'oxydation qui ont lieu au niveau des crêtes mito)

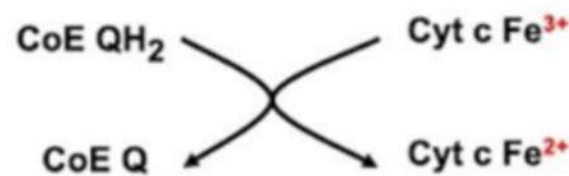
- La 1ère étape de la **B-oxydation des AG** est catalysée par un **acétyl-CoA DH**, qui génère du FADH₂ avec transfert d'e⁻ vers les protéines Fer-Soufre.

- Le **G3P formé dans la GL**, ou par **hydrolyse des TG** qui cède ses e⁻ après transformation en DHAP par la **G3P DH** (qui fonctionne comme transporteur de NADH H⁺)

Tout cela, ainsi que les e⁻ du complexe 1 de la CRM, vont réduire le CoE Q, qui ira « flotter » dans la couche lipidique de la membrane mitochondriale et permettre le passage d'e⁻ au niveau du complexe 3 dans lequel il sera réoxydé. (essayé d'imaginer le petit voyage des e⁻ au centre l'EIM)

COMPLEXE 3 : UBIQUINONE CYTOCHROME C RÉDUCTASE

Catalyse le transfert des électrons au cytochrome C



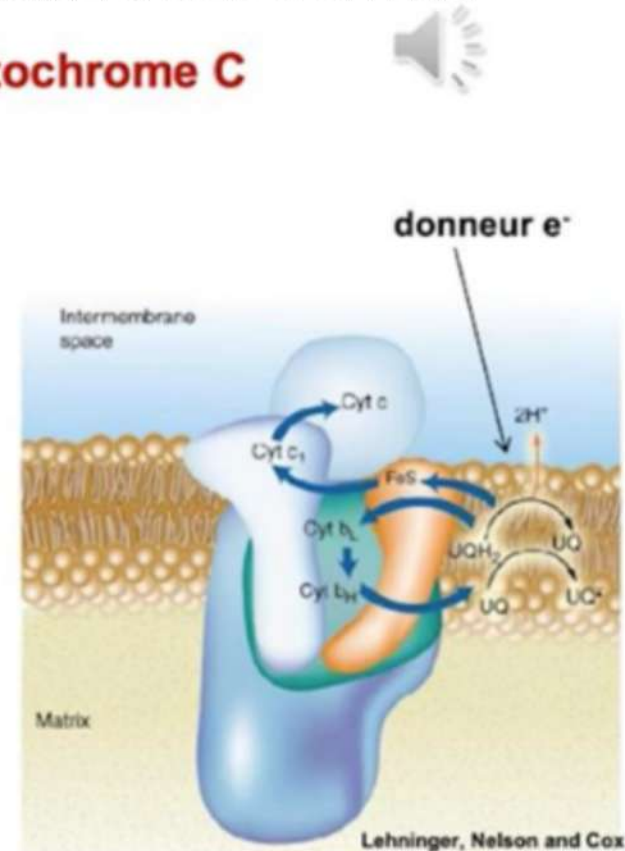
Structure protéine : 8 chaînes

Couple redox → **Cytochromes b et C1**

donneur e⁻ → **CoE QH₂ (Ubiquinol)**

accepteur e⁻ → **Cytochrome C**

fonction → Réductase



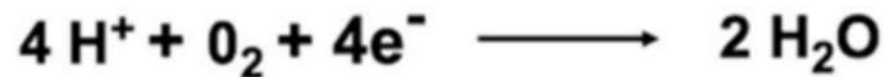
Il y a transfert d'e⁻ à partir **de l'ubiquinol** (réduite) (qui retrouve sa forme oxydée d'ubiquinone) **vers le cytochrome C**.

- Ce complexe, composé de 8 chaînes protéiques contient un **cytochrome b** et un **cytochrome C1**.
- L'**ubiquinol** peut transférer **2 e⁻** alors que le **cytochrome C** ne peut en acquérir qu'**un seul à la fois** : un **1er e⁻** est transféré sur le **cytochrome C1**, puis sur le cyt C. Dans l'attente, le **2ème e⁻** est transféré sur le **cyt b**.
- lorsque le 1er aura quitté le cyt c1 pour le cyt C, le 2ème ira au cyt c1 puis au cyt C.
- Le **cytochrome C est mobile**, et pourra aller transférer ces e⁻ **vers le complexe 4 de la CRM**.

++L'énergie dégagée par ce complexe permet le transfert de 2 H⁺ au niveau de l'espace intermembranaire ++

COMPLEXE 4 : CYTOCHROME C OXYDASE

Catalyse la réduction de O₂ par 4 électrons



Structure protéine : 7 chaînes

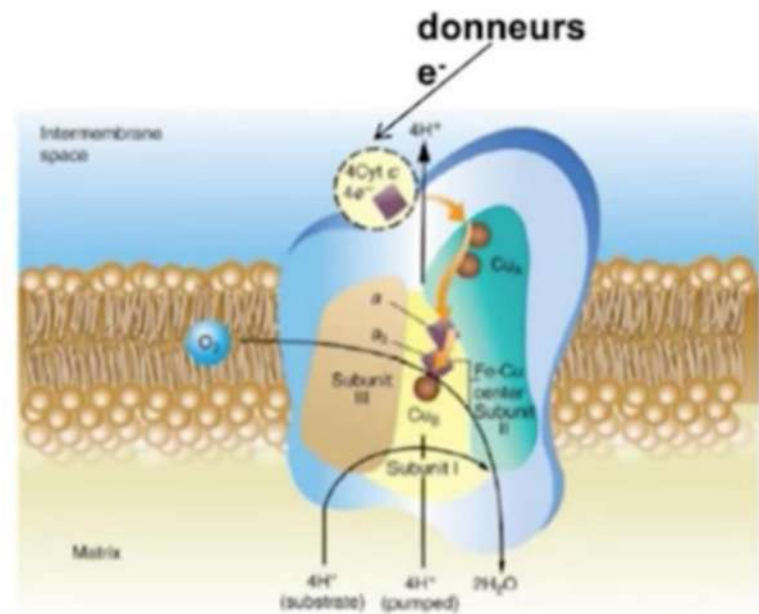
Couple redox → **Cytochromes a, a3 et 2 Cu⁺⁺**

donneur e⁻ → **Cytochrome C**

accepteur e⁻ → **Oxygène moléculaire**

fonction → **Oxydase**

autre nom → **Cytochrome oxydase**



- On a dans ce dernier complexe, le transfert d'e⁻ du **cytochrome C vers l'oxygène**.
- Une molécule d'O₂ est **réduite** avec **4 e⁻** pour former **2 H₂O**.
- Ce complexe contient des **cytochromes a** et **a3**, et des **atomes de cuivre**. Les e⁻ passent du **cuivre --> cyt a --> cyt a3 --> oxygène**

++Lors de ce transfert d'e⁻, 4 H⁺ vont être transférés de la matrice vers l'EIM ++

Les e⁻ se déplacent du système le plus réducteur avec potentiel = plus négatif, vers le système ayant le potentiel le plus positif = le plus oxydant.

++ Les protons traversent la MIM et s'accumulent dans l'EIM pour les complexes 1, 3 et 4 ++

Ils vont donc entraîner une **différence chimique et électrique** entre ces compartiments qui sera par la suite utilisée pour la synthèse de l'ATP.

LES INHIBITEURS

BUT = **bloquer** la CRM à différents niveaux en **empêchant le passage d'e⁻** vers les différents accepteurs

Ces inhibiteurs sont utilisés expérimentalement pour comprendre quel complexe est impliqué dans une observation expérimentale donnée.

Le tableau sur la prochaine page c'est par cœur les gars, jvj ça tombe chaque année +++

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

*CN = cyanure

*CO = monoxyde de carbone

EXECPTUT'

++ Le complexe 2 n'a PAS d'inhibiteur spécifique ++

Donc là si on vous met en qcm : "la complexe 2 de la CRM est inhibé par ..." => NON NON NON c'est FAUX DIRCET !

CONCLUSION

- Les réactions du **catabolisme** cellulaire et le **cycle de Krebs** produisent des éléments réducteurs : **NADH + H⁺ et FADH₂**.
- **BUT de la CRM** = réoxydation de ces 2 coenzymes réduits.
- Le transport des e- **du NADH + H⁺ et FADH₂ vers l'oxygène** se fait par des échanges successifs entre différents couples redox réalisés au sein des **4 complexes de la MIM**.
- Le transfert d'e- au sein de la CRM est couplé à un **transfert de protons H⁺** à travers la MIM vers l'EIM, qui sera exploité pour la **synthèse d'ATP par l'ATP Synthase**.

Super ! Vous venez de finir cette petite fiche et la CRM n'a plus de secret pour vous désormais, vous êtes trop forts les loulous. Maintenant, si t'es toujours déter, tu peux faire 5 min de pause et enchaîner avec le cours sur l'ATP Synthase, tu vas voir c'est sympa comme cours aussi 😊

(Et j'ai mis des dédis à la fin... alors qu'est-ce que t'attend ? hop hop hop !)

