

ATP SYNTHASE



Coucouuu les biochouchous, c'est avec beaucoup de joie et d'émotion que je vous laisse découvrir cette petite fiche coloré qui sera la dernière pour moi ! Quelques petits rappels du lycée (pour les spé SVT) vous allez voir rien de bien compliqué vous allez kiffer

Petit Rappel = dans la CRM, le transfert d'e- à partir de coenzymes réduits vers l'oxygène se fait par étapes successives à travers 4 complexes.

Ces 4 complexes permettent le transfert d'e- vers des accepteurs (CoE Q (pour les transferts d'e- en provenance des complexes 1,2), cytochrome C (complexe 3), de l'oxygène (accepteur final)). Les complexes 1, 3 et 4 génèrent assez d'énergie pour transférer des protons: de la matrice mitochondriale vers l'EIM .

L'accumulation de ces H⁺ dans l'EIM va générer un gradient de protons

=> 2 conséquences :

- Modification du pH (EIM + acide) : gradient chimique entre EIM et matrice
- Modification de potentiel électrique : gradient électrique entre EIM (accumulation de charges positives +) et matrice

=> création d'une **force proton-motrice** (due à la différence de pH et du potentiel électrique) qui va être exploitée par l'ATP synthase pour produire de l'ATP à partir de l'ADP et du Pi (cf. cours Bioénergétique).

1) LE CIRCUIT DES PROTONS

Bon là nos protons , qui sont issues des complexes 1,3 et 4, se retournent dans l'EIM,, on sait maintenant que cela est à l'origine d'un gradient électro-chimique (qui dépend de la concentration et des charges), (ok c'est bien beau tout ça mais ça fait 10 x qu'on le répète...): mais comment l'ATP synthase va-t-elle exploiter ce PE pour pouvoir former de l'ATP ?

Il faut savoir que ... Les H⁺ ne peuvent pas regagner la matrice par simple diffusion. Ils vont devoir passer à travers un complexe enzymatique : l'ATP synthase.

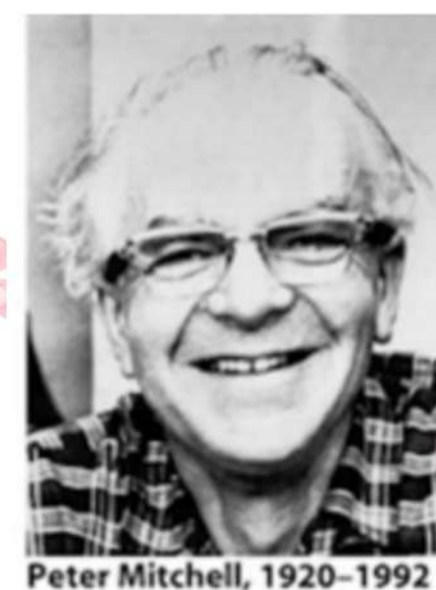
La théorie chimio-osmotique de Mitchell

Cette théorie permet d'expliquer comment l'énergie libre générée par le transport d'e- à travers la CRM est utilisée pour produire de l'ATP à partir d'ADP et de Pi.

Le transport d'e- est couplé à la phosphorylation de l'ADP par le passage de protons à travers la MIM (qui leur est imperméable).

L'énergie générée par le gradient sert à coupler l'oxydation et la phosphorylation

=> synthèse d'ATP.



Peter Mitchell, 1920-1992



- organisation vectorielle du transport d'électrons et de l'ATPase
- compartiments fermés

L'événement primaire conservant l'énergie est le mouvement des H⁺ à travers la membrane

L'hypothèse postule que :

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

Le fonctionnement de la CRM génère :

-> 1 gradient de pH entre l'EIM et la matrice mitochondriale avec un **pH supérieur (+ basique) dans la matrice**

-> 1 gradient électrique de part et d'autre de la MIM => accumulation de charges + dans l'EIM (logique on met des H⁺) => gradient électrochimique qui dépend :

- **De la différence de PE**
 - **De la différence de pH**
- } de part et d'autre de la MIM

L'énergie liée à ces gradients est suffisante pour permettre la synthèse d'ATP. En effet :

-> NRJ de **transfert d'un H⁺ = ~21 KJ**

-> NRJ nécessaire pour **synthétiser un ATP = 46 KJ**

++ Il suffit que 3 H⁺ retournent vers la matrice mitochondriale en travers l'ATP Synthase pour permettre la synthèse d'1 ATP ++

3 H⁺ pour 1 ATP

2) PRODUCTION D'ATP PAR L'ATP SYNTHASE

Lorsqu'un NADH+ H⁺ est réoxydé au niveau de la CRM : transfert de 10 H⁺ dans l'EIM ++

Lorsqu'un FADH₂ est réoxydé au niveau de la CRM : transfert de 6 H⁺ dans l'EIM ++

Puisque le passage de 3H^+ de l'EIM vers la matrice permet la synthèse d'1 ATP :

- 1 NADH+ H^+ réoxydé = 3 ATP synthétisés
- 1 FADH₂ réoxydé = 2 ATP synthétisés

Structure

Le complexe de l'ATP Synthase est constitué de 2 domaines :

- Domaine F_0 -> totalement transmembranaire = canal à protons, à travers duquel les protons reviennent de l'EIM dans la matrice.
- Domaine F_1 -> totalement extra-membranaire, associé à F_0 et baigne dans la matrice mitochondriale.

F_1 porte l'activité catalytique qui permet :

-> Si F_1 associé à F_0 : synthèse de l'ATP +++

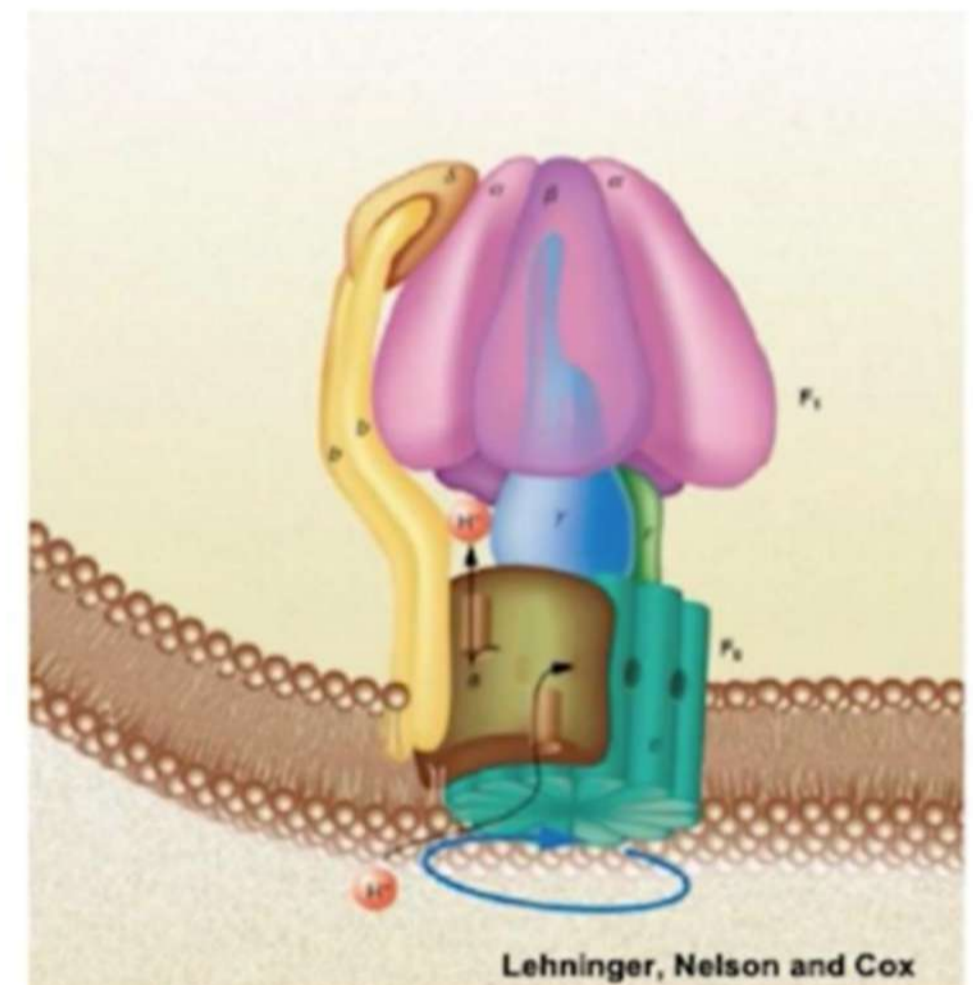
-> Si F_1 dissociée de F_0 (donc soluble dans la matrice) : activité ATPasique (hydrolyse de l'ATP)

Fonctionnement

F_0 => canal qui va aller pomper les H^+ de l'EIM vers la matrice
 F_0 fonctionne en sens inverse des complexes de la CRM

F_1 => 2 types de protéines : α et β associées entre elles dans une structure (rose), ces protéines vont travailler ensemble sous forme de complexe α - β .

Les protons en passant au travers de F_0 vont fournir l'énergie nécessaire à la synthèse de l'ATP

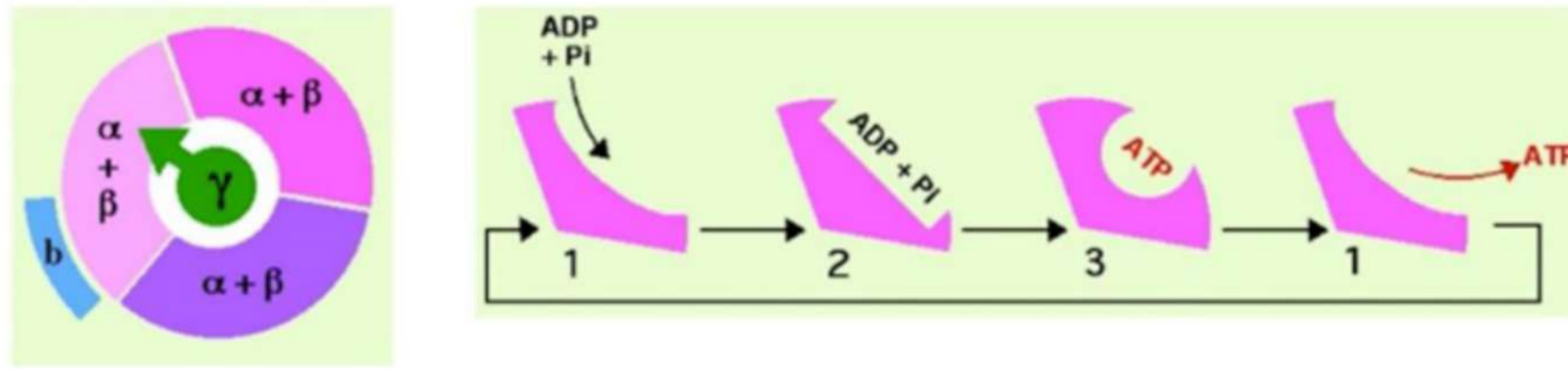


Sous l'effet du passage des H^+ qui reviennent dans la matrice, ce canal F_0 peut tourner, et cette rotation va faire tourner la tige centrale de la partie F_1 également ; ce qui va provoquer des changements des conformations des 3 sous-unités catalytiques qui composent la partie F_1 ; et cela va permettre la synthèse et la libération de l'ATP.

La sous-unité F_1 de l'ATP Synthase, qui est responsable de la **synthèse** et de la **libération de l'ATP**, est constituée de **sous-unités alpha et beta** qui s'organisent en **quartiers d'orange**, et d'une **tige centrale gamma**, qui va **tourner** à la suite de la rotation imposée par le **passage des protons à travers F_0** .

Les mouvements de la tige centrale gamma entraînent des changements de conformation successifs sur les sous-unités alpha et beta.

Différentes conformations des sous-unités alpha beta :

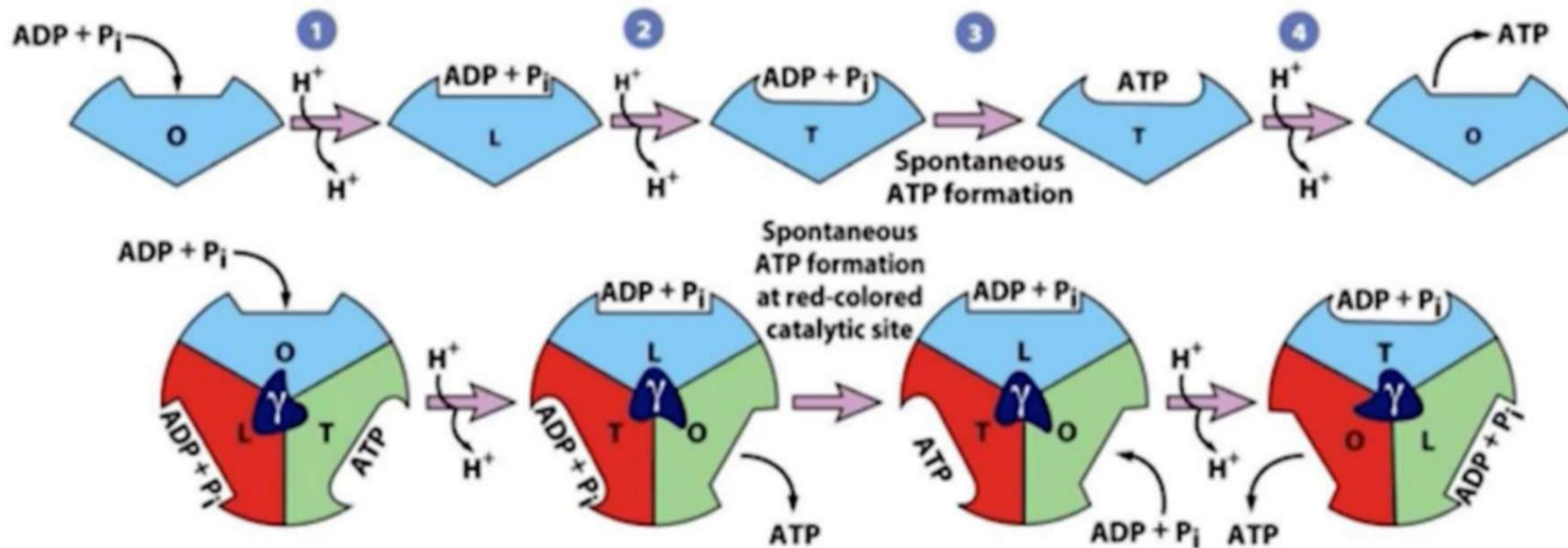


1. Conformation « O »: Ouvert (open)
2. Conformation « L »: Relâché (loose); fixe ADP et Pi
3. Conformation « T »: Haute affinité (tight) pour l'ATP

Ces conformations vont se succéder en fonction de la phase de production de l'ATP :

1. **Dans la conformation O** : l'ADP et le phosphate qui rentrent dans la mitochondrie vont se fixer au niveau de la sous-unité alpha-bêta => changement de **conformation en L** (relâché).
2. **Synthèse d'ATP** et ainsi modification de **conformation en T = haute affinité pour l'ATP**.
3. **Libération de l'ATP** = la sous-unité retrouve sa **conformation O** pour redémarrer un nouveau cycle.

Ici c'est la même chose, on peut observer en plus la tige γ entraîne cette rotation et donc le changement successif de conformation des trois sous-unité alpha beta qui peuvent ainsi fonctionner ensemble ++



3) TRANSPORT DE L'ADP ET DU PI

L'ADP, nécessaire à la synthèse d'ATP par l'ATP synthase, ne diffuse pas à travers la MIM.

Il a donc besoin d'un système de transport actif pour être amené du cytosol vers la matrice mitochondriale.

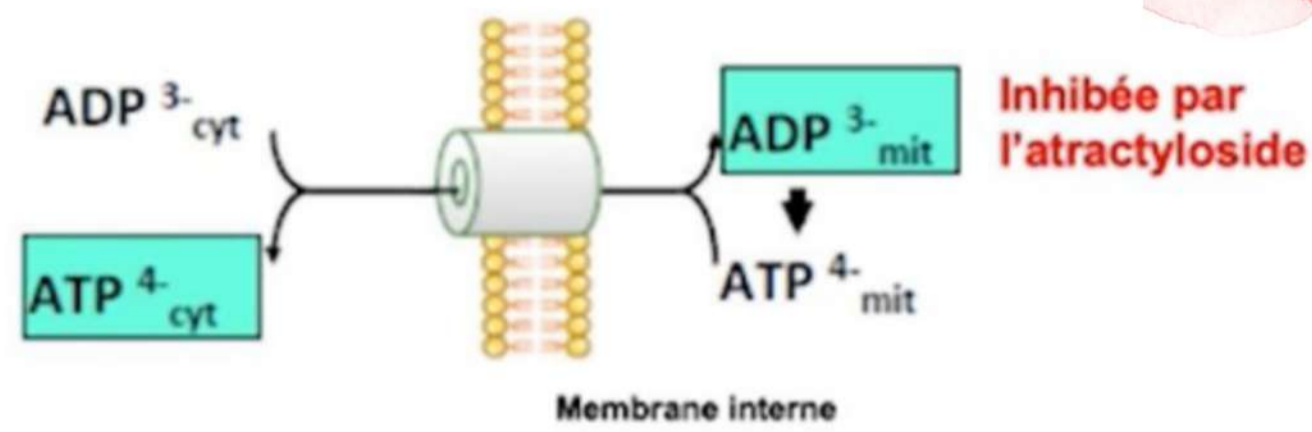
- **ATP Translocase (antiport)** : échange un **ADP** (vers la matrice) avec un **ATP** (vers le cytosol).

Ainsi, l'ATP produit dans la mitochondrie par l'ATP synthase va quitter la mitochondrie par ce transporteur et aller dans le cytosol où il sera utilisé par la cellule.

++Ce transporteur est inhibé par l'ATRACTYLOSIDE. ++

- **Phosphate Translocase (symport)** : transporte **Pi et H+** du cytosol vers la matrice mitochondriale

ATP translocase (antiport): échange d'un ADP avec un ATP



Pi: phosphate translocase (symport): utilisation du gradient de protons

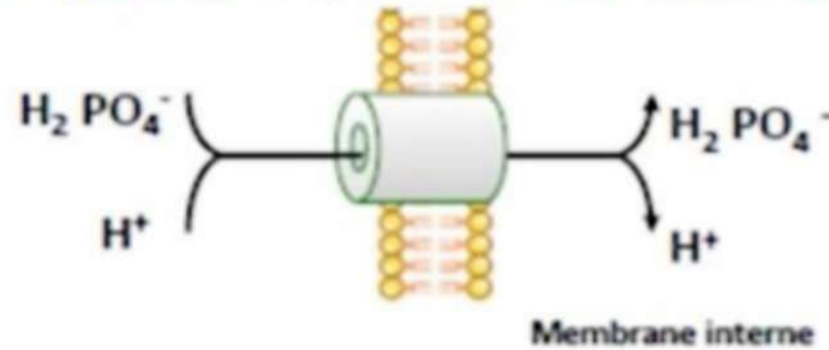
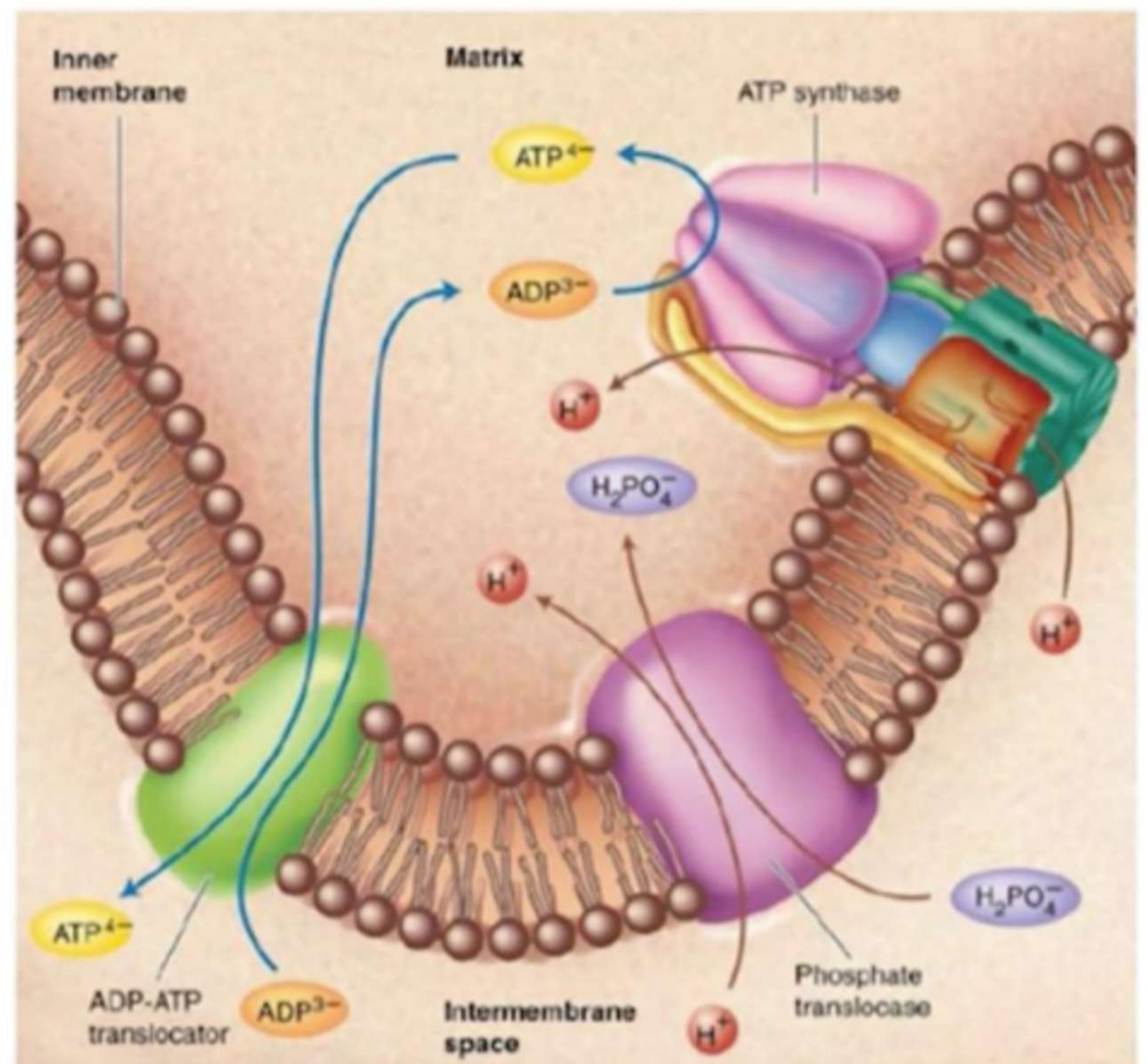


Schéma RECAP: Transport de l'ATP : l'ADP / ATP translocase



N.B : Les différents transporteurs sont à proximité les uns des autres au sein de la MIM. Ainsi les différents éléments nécessaires à la synthèse d'ATP ont disponibles pour l'ATP synthase.

4) LA RÉGULATION DE LA PHOSPHORYKATION OXYDATIVE

Comme on l'a dit dans le cours sur la CRM la synthèse d'ATP = système à flux tendu = cad que la cellule va synthétiser de l'ATP en fonction de ses besoins (l'ATP n'est pas stocké)

Pour fonctionner l'ATP synthase a besoin :

- de l'apport en NADH
- de l'apport en O
- de l'apport en ADP + Pi

Au repos :

Le rapport $\frac{[ATP]}{[ADP][Pi]}$ est élevé \longrightarrow Forte [ATP]
faible [ADP] et [Pi]

=> La phosphorylation oxydative tourne au ralenti

Lors d'un effort :

Le rapport $\frac{[ATP]}{[ADP][Pi]}$ diminue \longrightarrow [ATP] chute à cause de
la consommation

=> La vitesse de la PO s'accélère

++ Les inhibiteurs des transporteurs d'électrons ++

Lorsque la CRM est bloquée par action d'un inhibiteur, les transporteurs situés en **amont** du point de blocage sont tous **sous forme réduite**, ceux situés en **aval** du point de blocage sont **sous forme oxydée**.

Ce tableau vous me l'apprenez par ❤️ c'es HYPER GIGA MEGA important ça tombe très très très souvent !

<u>Inhibiteurs</u>	<u>Rôles</u>
ROTÉONE	Bloque le transfert d'e- entre FeS et CoE Q
ANTIMYCINE A	Bloque le transfert d'e- entre le Cyt b et le Cyt c
CYANURE ET CO	Inhibe la cytochrome oxydase (complxe IV)
OLIGOMYCINE*	Bloque le flux de protons au niveau de la sous-unité Fo
ATRACTYLOSIDE*	En se fixant sur le transporteur, côté face externe, inhibe la liaison de l'ADP
<u>Découpleur</u> 2,4 DINITROPHÉNOL	Transporte les H+ du milieu où le pH est le plus bas -> milieu où le pH est + élevé : Il crée un "trou" par où ls H+ retournent dans la matrice

*= Inhibiteurs ATP synthase et ATP translocase ++

5) RELATION ENTRE RESPIRATION, SYNTHÈSE D'ATP ET THERMOGÉNÈSE

En plus de tout ce qu'on a vu avant, il faut savoir qu'il peut y avoir des situations où les H^+ peuvent revenir dans la matrice mitochondriale **SANS** qu'il y ait génération **d'ATP**, mais génération de **chaleur**, pour le maintien de la thermogénèse.

*Dans la MIM, il existe une multitude de transporteurs, assurant l'entrée et la sortie de substrats essentiels au métabolisme énergétique et oxydatif de la mitochondrie. Parmi ces transporteurs, les **protéines découplantes UCP (Uncoupling Proteins)** ont des fonctions assez singulières.*

Les UCPs notamment UCP1 :

=> facilitent le retour de H^+ dans la matrice,

=> découple le fonctionnement de la CRM de la synthèse d'ATP ++

L'énergie issue de l'oxydation des substrats **n'est plus convertie sous forme d'ATP** mais **dissipée sous forme de chaleur ++**

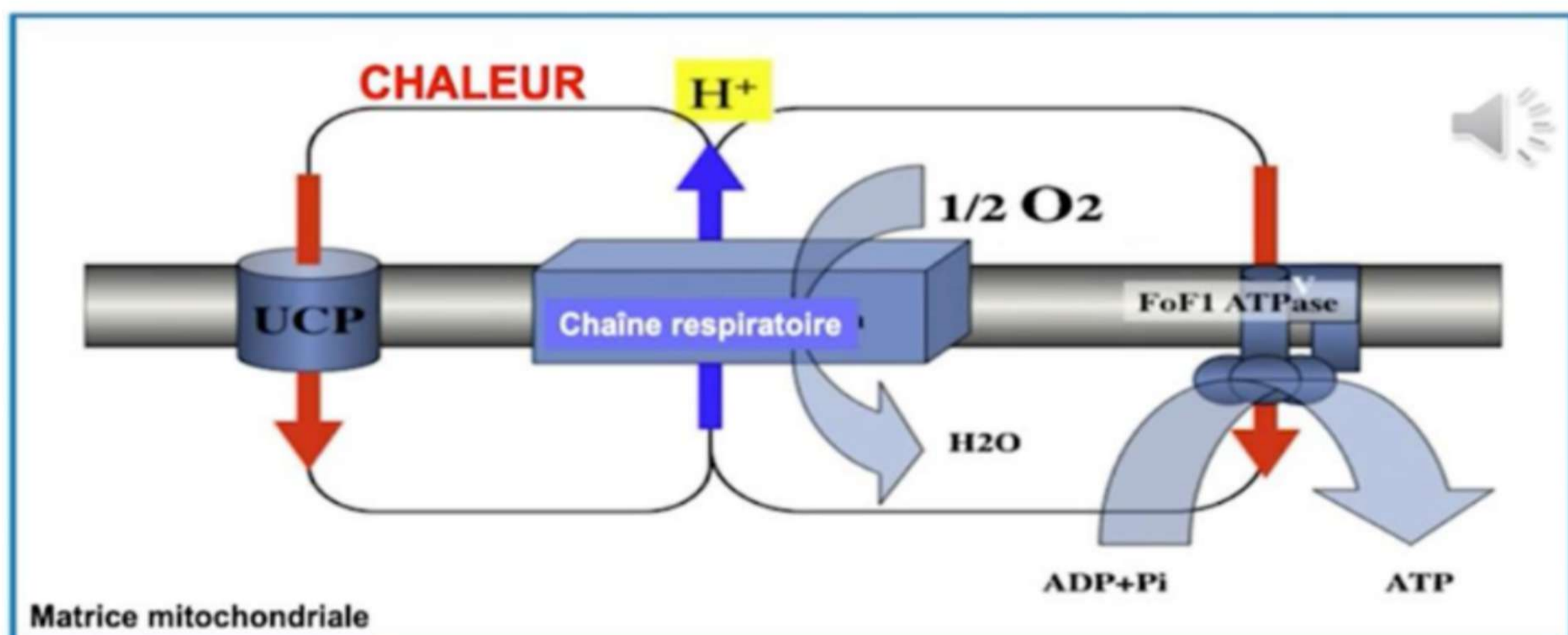
En effet, dans les mitochondries de tous les tissus, le complexe 1, 3, 4 de la CRM établissent un gradient de protons dont l'utilisation par l'ATP synthase active la phosphorylation de l'ADP. Ce circuit de protons explique le couplage entre respiration et synthèse de l'ATP.

Dans la mitochondrie des **adipocytes bruns**, la respiration est **très rapide et non limitée par l'ADP** ou sa phosphorylation.

Un transporteur spécifique des protons, **UCP1**, **shunte l'ATP Synthase**.

Conséquences :

- UCP1 **abaisse le potentiel membranaire et le gradient électrochimique des protons** (*les H^+ sortent de l'EIM (qui est moins électropositif), et vont dans la matrice (qui devient + électropositive)*)
- Et **active fortement la respiration**, dont l'énergie libérée est dissipée sous forme de **chaleur**
- *Et donc => production de chaleur !*

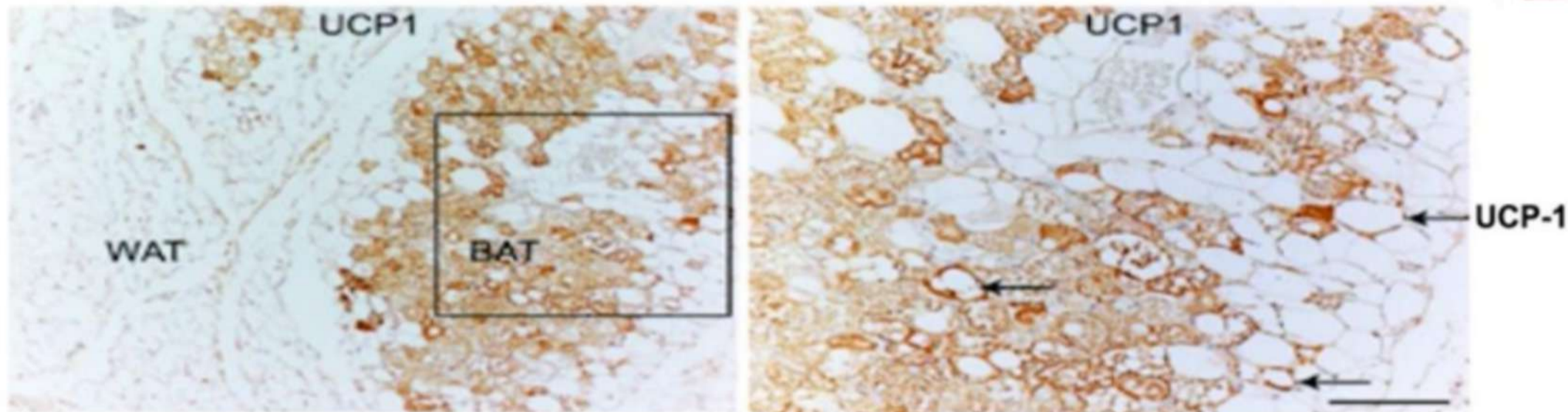


- Production de chaleur résultante d'un découplage physiologique entre le flux de retour des H^+ dans la matrice et la synthèse d'ATP
- Sous l'action de protéines de transport des H^+ non couplées à l'ATP synthase
- Dissipation de l'énergie du gradient de H^+ sous forme de chaleur

Le **tissu adipeux brun** est un tissu impliqué dans la **thermogénèse** de l'organisme. Il est **très riche en mitochondries**, elles-mêmes **très riches en UCP1**.

La **thermogénèse** est assurée par activité découplante de UCP1.

On peut détecter l'expression d' UCP1 au sein du tissu adipeux par **immuno-histochimie**



De C. Zingaretti, FASEB Journal 2009

WAT : white adipose tissue – tissu adipeux blanc
BAT : brown adipose tissue – **tissu adipeux brun**

CONCLUSION

Le complexe de l'ATP Synthase est constitué de 2 domaines :

- **Le domaine Fo** : totalement transmembranaire, canal à protons qui permet le retour des protons de l'EIM vers la matrice. Inhibé par l'OLIGOMYCINE.
- **Le domaine F1** : totalement extra-membranaire, il baigne dans la matrice, associé à Fo, il **porte l'activité catalytique** et permet la synthèse de l'ATP.

La synthèse de l'ATP est un **système à flux tendu** : il se fait en fonction des besoins de la cellule.

- *dédi à mes marraines Iris et Emma qui ont toujours été là pour me soutenir*
- *dédi à Emma (c'est grâce au coup de fesse qu'elle m'a mit au S1, si j'en suis là aujourd'hui)*
- *dédi aux Chefs Tut' (ça se voit peut-être pas mais ils fournissent un boulot de dingue, le tutorat ne serait pas ce qu'il est sans vous, alors MERCI)*
- *Grosse dédi à tous les tuteurs parce qu'eux aussi ils le méritent*
- *dédi à mes fillots, ne lâchez rien, je sais que vous en êtes capable !*
- *dédi à Laura B., Laura R. et Ilana, soyez fières de vous, moi je le suis déjà !*
- *dédi à la médecine, la plus belle des filières*
- *dédi à la bioch, qui s'en prend pleins la tronche mais qui reste debout*
- *dédi à ophé, la co-tut que tout le monde rêve d'avoir, un petit rayon de soleil c'te meuf*
- *Et bien sûr le meilleur pour la fin, dédi à VOUS les biochatons, parce que vous l'avez amplement mérité vous avez bien travaillé, continuez comme ça et ne lâchez jamais rien !! Toute la team tutorat et fière de vous ❤️*

