



# ATP Synthase



ENFIN la dernière fiche de cette petite série de cours sur le métabolisme mitochondrial, on va enfin voir comment seront produites nos molécules d'ATP après ce long périple. Vous verrez c'est vraiment un cours chill, donc pas de galère, on lit, on comprend et tout se passera bien, couraaaaaaaaaaaaage

## Rappel :

Clique ici pour la vidéo bg :



Dans la CRM, le transfert d'e<sup>-</sup> à partir de coenzymes réduits se fait par étapes successives à travers 4 complexes. Ces complexes permettent le transfert d'e<sup>-</sup> vers des **accepteurs** (coenzyme Q, cytochrome C, oxygène). Les complexes 1, 3 et 4 génèrent assez d'énergie pour **transférer des protons dans l'EIM** (espace intermembranaire).

L'**accumulation de ces protons va générer un gradient de protons** ayant deux 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

Il y a création d'une force **proton motrice** exploitée par l'**ATP synthase** pour produire de l'**ATP** à partir de l'**ADP** et du **Pi**

## 1. Le circuit de protons

Les protons se retrouvant dans l'**EIM** après les complexes **1, 3 et 4** génèrent un **gradient électro-chimique** exploité par l'**ATP synthase** +++

Comment ?

Les protons ne peuvent pas regagner la matrice par simple diffusion. Ils vont devoir passer à travers un complexe enzyma que : l'ATP synthase

## Couplage oxydation / phosphorylation



**Théorie de Mitchell - Théorie chimiosmotique (1961)**

Transfert d'e<sup>-</sup> → Synthèse d'ATP

Couplage par gradient de protons  
(potentiel de membrane)  
 $\Delta\Psi$



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

**L'événement primaire conservant l'énergie est le mouvement des protons à travers la membrane**

La théorie chimio-osmotique de Mitchell (le pote en haut à droite) permet d'expliquer comment l'énergie libre générée par le transport d'e<sup>-</sup> à travers la CRM est utilisée pour produire de l'ATP à partir d'ADP et de **Phosphate inorganique**.

Le transport d'e<sup>-</sup> est couplé à la phosphorylation de l'ADP par le **passage de protons à travers la MIM** (qui leur est impermeable).

L'énergie générée par le gradient sert à coupler l'**oxydation** et la **phosphorylation** donc la synthèse d'ATP.

## THÉORIE CHIMIOSMOTIQUE DE MITCHELL

L'oxydation des substrats hydrogénés (NADH + H<sup>+</sup> et FADH<sub>2</sub>) par la chaîne mitochondriale génère des H<sup>+</sup> transloqués dans l'espace intermembranaire

$\Delta E$  électro-chimique qui en résulte est utilisé pour faire fonctionner l'**ATP Synthase** responsable de la synthèse d'ATP

**L'hypothèse postule que :**

- La membrane mitochondriale interne est **impermeable aux H<sup>+</sup>** sauf au niveau du complexe V (ATP synthase)
- Il existe, au niveau de la membrane interne **une alternance entre les transporteurs d'hydrogène et les transporteurs d'électrons**
- Quand un transporteur d'H<sub>2</sub> est oxydé par un transporteur d'électrons, les **H<sup>+</sup> sont rejetés dans l'espace intermembranaire**
- Les H<sub>2</sub> pris en charge par la chaîne respiratoire **proviennent de donneurs d'hydrogène** (NADH + H<sup>+</sup> et FADH<sub>2</sub>) et de protons de la matrice

La prof vous récapitule tout ça sur 2 diapos qu'elle LIT donc c'est +++ à ne surtout pas délaissé

### Fonctionnement de la chaîne respiratoire génère :

- Un gradient de pH entre l'espace intermembranaire et la matrice mitochondriale avec un **pH supérieur (+ basique) dans la matrice**
  - Un gradient électrique de part et d'autre de la MIM → (accumulation charges  $\oplus$  dans l'espace intermembranaire) → gradient électrochimique qui dépend :
    - de la différence de potentiel électrique
    - de la différence de pH
- de part et d'autre de la membrane interne de la mitochondrie

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

- Energie de transfert d'un proton :  $\sim 21,5$  KJ
- Energie nécessaire pour synthétiser un ATP = 46 KJ

**Il suffit que 3  $H^+$  retournent vers la matrice mitochondriale en traversant l'ATP Synthase pour permettre la synthèse d'un ATP**

MIM : membrane interne de la mitochondrie

## 2. Production d'ATP par l'ATP synthase

- Lorsqu'un  **$NADH^+$ ,  $H^+$**  est réoxydé au niveau de la CRM : transfert de  **$10H^+$**  dans l'**EIM** +++
- Lorsqu'un  **$FADH_2$**  est réoxydé au niveau de la CRM : transfert de  **$6H^+$**  dans l'**EIM** +++

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



**1  $NADH^+$ ,  $H^+$  réoxydé = 3 ATP synthétisés**

**1  $FADH_2$  réoxydé = 2 ATP synthétisés**



L'**ATP synthase** est l'enzyme responsable de la synthèse d'ATP à partir d'ADP et de  $P_i$  en exploitant le gradient électro-chimique (*répétition de fou mais c'est +++*)

Le complexe de l'ATP synthase est constitué de **2 domaines** :

- Domaine **F<sub>0</sub>** -> totalement **transmembranaire**
- Domaine **F<sub>1</sub>** -> totalement **extra-membranaire**, associé à F<sub>0</sub> et baigne dans la **matrice mitochondriale**

- **F<sub>0</sub>** est un canal à protons, à travers duquel les protons reviennent de l'**EIM** dans la **matrice mitochondriale**

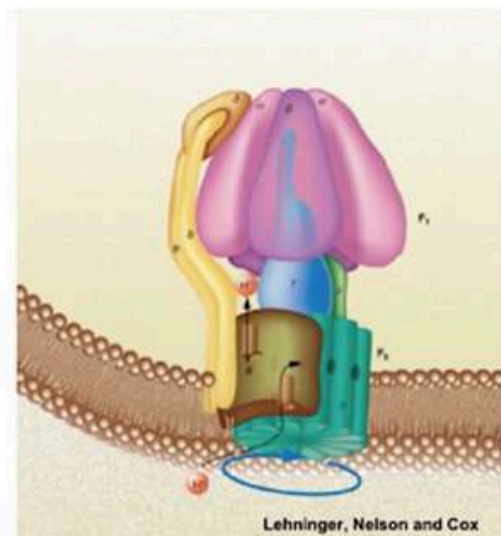
- **F<sub>1</sub>** porte l'activité catalytique qui permet :

- **Si F<sub>1</sub> associé à F<sub>0</sub>** : synthèse de l'**ATP**
- **Si F<sub>1</sub> dissociée de F<sub>0</sub>** (donc soluble dans la matrice) : activité **ATPasique** (hydrolyse de l'ATP donc l'inverse de la synthèse)

**F<sub>0</sub>** → canal qui va aller pomper les protons de l'espace inter membranaire vers la matrice mitochondriale

F<sub>0</sub> fonctionne en sens inverse des complexes de la chaîne respiratoire

**F<sub>1</sub>** → 2 types de protéines  $\alpha$  et  $\beta$  associées entre elles dans une structure en orange. Ces protéines vont travailler ensemble sous forme de complexe  $\alpha - \beta$



**Les protons en passant au travers de F<sub>0</sub> vont fournir l'énergie nécessaire à la synthèse de l'ATP**

Les protons, en passant de l'**EIM** à la **matrice** dans le canal, le font tourner. Cette rotation va faire tourner la tige centrale de F<sub>1</sub>, provoquant ainsi des **changements de conformation** des 3 sous-unités catalytiques formant F<sub>1</sub>.

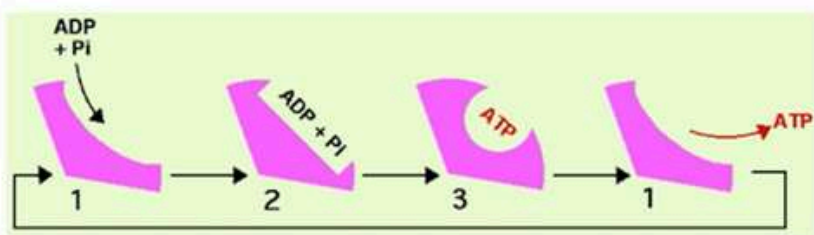
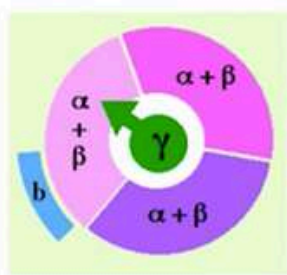


La sous-unité **F1** de l'**ATP Synthase**, responsable de la synthèse et de la libération de l'**ATP**, est constituée de sous-unités **alpha** et **beta** qui s'organisent en quartiers d'orange, et d'une tige centrale gamma, qui va tourner à la suite de la rotation imposée par le **passage des protons à travers F0**. Les mouvements de la tige centrale gamma entraînent des changements de conformation successifs sur les sous-unités alpha et beta.

[https://www.youtube.com/watch?v=b\\_cp8MsnZFA](https://www.youtube.com/watch?v=b_cp8MsnZFA)

Petit lien de mon vieux ellycase si vous voulez voir à quoi ça ressemble l'ATP synthase qui tourne pour mieux visualiser (mettez-vous à 01 :25 pour voir l'ATP synthase)

## Fonctionnement de l'ATP Synthase



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



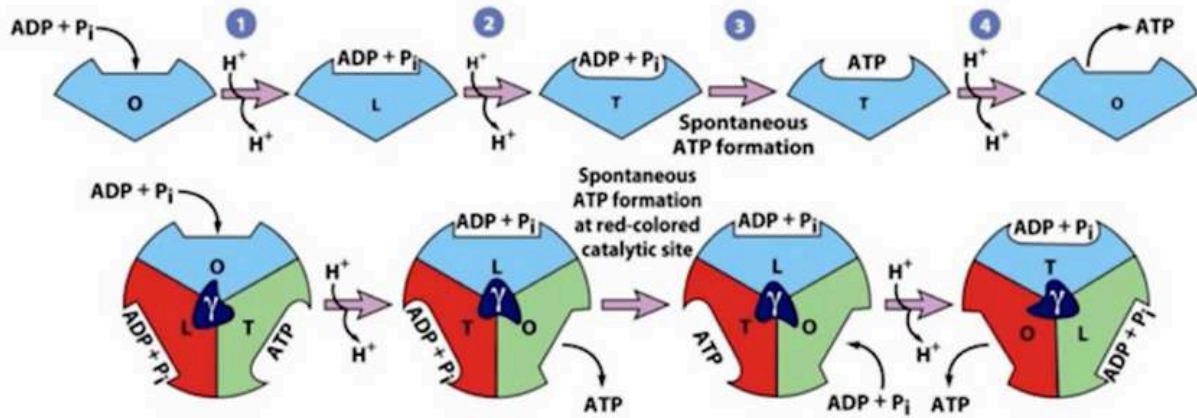
Ces conformations vont se succéder en fonction de la phase de production de l'ATP.

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** → cela entraîne un changement de conformation en L

Il y a ensuite **synthèse d'ATP** et ainsi modification de conformation en **T** ayant une haute affinité pour l'ATP.

In fine, **l'ATP est relâchée** et la sous-unité retrouve sa conformation **O** pour redémarrer un nouveau cycle.





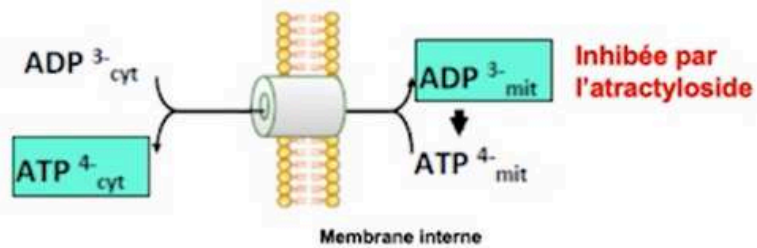
On voit ici que la tige GAMMA (au centre) entraîne cette rotation et donc un changement successif de conformation pour que les trois sous unités alpha beta fonctionnent ensemble +++

### 3. Transport de l'ADP et du Pi

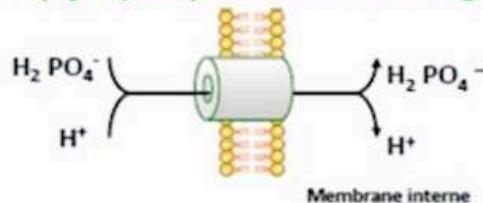


**L'ADP ne diffuse pas à travers la MIM.** Il a donc besoin d'un système de transport **actif** pour être amené du **cytosol** vers la **matrice mitochondriale** +++

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



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

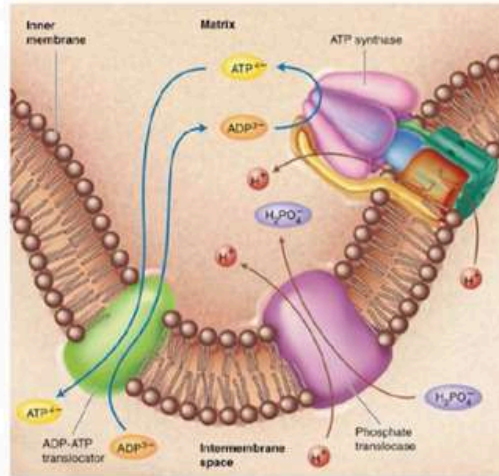


**ATP Translocase** (anti port) : échange un **ADP** (vers la **matrice**) avec un **ATP** (vers le **cytosol**). L'ATP pourra ainsi être utilisé par la cellule. Ce transporteur est **inhibé par l'atractyloside**.

**Phosphate Translocase** (symport) : transporte vers la matrice un **phosphate** et un **proton**.

Schéma récap des transporteurs :

### Transport de l'ATP : l'ADP / ATP translocase



Lehninger, Nelson and Cox



Ici, les différents transporteurs sont à proximité les uns des autres dans la MIM. Ainsi les différents éléments nécessaires à la synthèse d'ATP par l'ATP synthase lui sont disponibles

## 4. Régulation de la Phosphorylation Oxydative

Synthèse ATP → système à « flux tendu » / synthèse ATP en fonction des besoins de la cellule

Pour fonctionner besoin

- De l'apport en NADH
- De l'apport en oxygène
- De l'apport en ADP et Pi

### 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



## Inhibiteurs des transporteurs d'électrons

Lorsque la chaîne mitochondriale 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

<b>ROTENONE</b>	Bloque le transfert d'électrons entre FeS et CoE Q
<b>ANTIMYCINE A</b>	Bloque le transfert d'électrons entre Cyt b et Cyt c
<b>CYANURE et CO</b>	Inhibent la cytochrome oxydase (complexe IV)



### Inhibiteurs ATP synthase et ATP translocase

<b>OLIGOMYCINE</b>	Bloque le flux des protons au niveau de la sous unité Fo
<b>ATRACTYLOSIDE</b>	En se fixant sur le transporteur, coté face externe, inhibe la liaison de l'ADP

### Découpleurs

<b>2,4 dinitrophénol</b>	Transporte les H <sup>+</sup> du milieu où le pH est le plus bas vers le milieu où le pH est le plus élevé : Il crée un « trou » par où les H <sup>+</sup> retournent dans la matrice
--------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Les inhibiteurs c'est +++



## 5. Relation entre respiration, synthèse d'ATP et thermogénèse :

On a vu que la force proton motrice créée par le gradient électro-chimique lors de la CRM est exploitée par l'**ATP synthase** pour **synthétiser l'ATP**. (*encore et toujours*)

MAIS : il y a des situations où les protons peuvent revenir dans la matrice **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** (Uncoupling Proteins UCPs) ont des fonctions assez singulières.

Les **UCPs** notamment **UCP1**, en facilitant le retour de protons dans la **matrice**, **découple** le fonctionnement de la **CRM** de la synthèse d'ATP +++

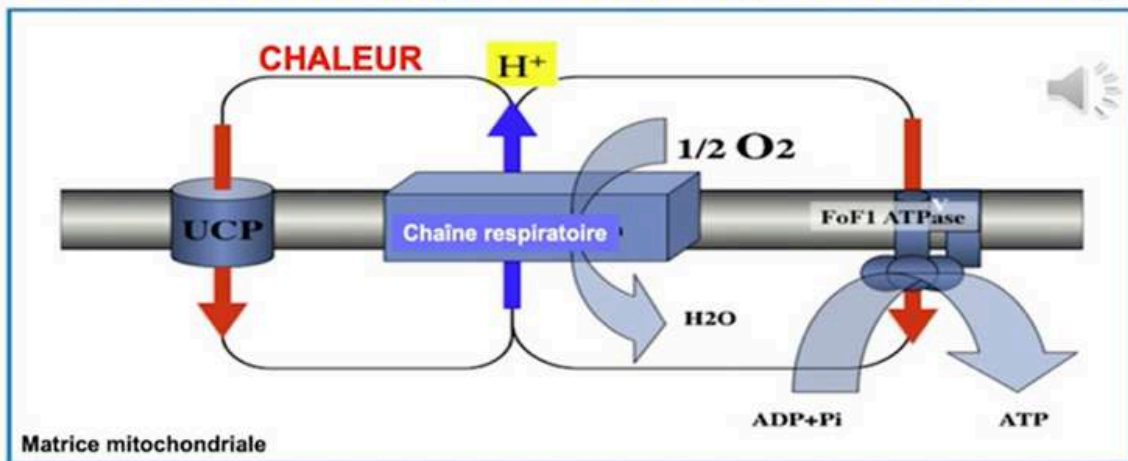
L'énergie issue de l'oxydation des substrats n'est plus convertie sous forme d'ATP mais **sous forme de chaleur** +++



Dans les mitochondries des **adipocytes bruns** (vous reverrez ça bien au S2 en histologie mais ce sont des cellules graisseuses qui jouent un rôle dans la thermogénèse, surtout chez l'enfant), la respiration est très rapide et non limitée par l'ADP ou sa phosphorylation.

Un transporteur spécifique des protons, **UCP1**, **shunte l'ATP Synthase**. UCP1 abaisse donc le potentiel membranaire et le gradient électrochimique des protons, **active fortement la respiration**, dont l'énergie libérée est dissipée sous forme de **chaleur** +++

### Protéines de découplage Uncoupling Proteins (UCPs)

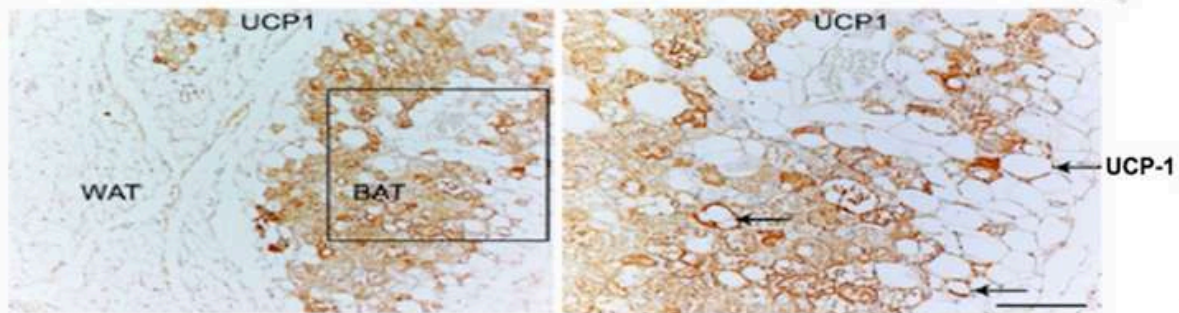


- Production de chaleur résultante d'un découplage physiologique entre le flux de retour des H<sup>+</sup> dans la matrice et la synthèse d'ATP
- Sous l'action de protéines de transport des H<sup>+</sup> non couplées à l'ATP synthase
- Dissipation de l'énergie du gradient de H<sup>+</sup> sous forme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

### Détection de l'expression d'UCP1 dans le tissu adipeux par immuno-histochimie

Le tissu adipeux brun est riche en mitochondries, elles mêmes riches en UCP-1



De C. Zingaretti, Faseb Journal 2009

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

Cette partie est +++ la prof aime bien en parler dans ses QCM

Le tutorat est gratuit (on régale). Toute vente ou reproduction est interdite.



## CONCLUSION

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

- Le **domaine F0** : 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, baignant dans la matrice, associé à F0, 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** +++

Dédis de la part de plein de gens qui ont eu accès au canva :

Dédi au gluant des gluant, et à la ratonerie

dédi a wassistancerespiratoire l'homme que tout le monde rêverait d'avoir dans sa vie, il m'inspire tellement et je doute pas qu'il saura vous aider comme moi je l'ai fait. Je le remercie aussi pour le rein qu'il a gentiment donné à ma mère sans rien attendre en retour et merci pour les 15000 euros que tu m'as avancé

dédi à juliantalgique ce goat des goats qui nous régale avec des vidéos de bioch, les fiches extra, les muscles énormes...

Dédi à Lucacide (votre tut d'anat pb) qui n'a qu'une hate → vous régaler

Cette fiche a été faite en collaboration avec les PI de la BUV qui ont décoré la fiche avec leurs magnifiques images, mais comme tout n'a pas pu être utilisé, dédié à toutes les images que vous avez proposées

