LA CHAÎNE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE (CRM)

Bonjour à tous !! On entame le 3e cours successifs du métabolisme mitochondriale, assurez vous d'avoir vu la PDH et le cycle de Krebs avant ; c'est un cours super intéressant vous verrez ...Bon courage :))

I) Contexte

1. Origine des cofacteurs

Nous avons étudié la **PDH** et le **Cycle de Krebs** , à présent 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 généré 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 => 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	PROTÉINES
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 cyle 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 *in situ* dans la mitochondrie directement utilisables pour la phosphorviation oxydative

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

💡Tableau : la prof le lit donc apprenez bien, après c'est très logique quand vous connaissez vos autres cours, c'est vraiment des rappels...

Si on considère 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+ et de FADH2 qui sont généralement produites in situ au niveau de la mitochondrie.

In fine, le métabolisme lipidique et plus particulièrement la Béta-oxydation des Acides Gras (AG) a également lieu dans la mitochondrie et permet la génération de FADH2 et de NADH+H+.

2. Systèmes de transports des membranes mitochondriales

Dans la mitochondrie, la membrane interne mitochondriale (MIM) est **IMPERMÉABLE** *(💡petit rappel du cours PDH)* 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

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

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	symport ADP / ATP entrée ADP dans Mito

Symports

Phosphates	Pi et H^+	Cyt → Mit	translocation de Pi
Pyruvate	Pyruvate + H^+	Cyt → Mit	translocation Pyruvate

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

Parmis les *systèmes d'antiports*, il y a la **navette glutamate/ aspartate** qui va permettre d'une part le passage du glutamate vers la mitochondrie contre de l'aspartate qui va dans le cytoplasme. Et d'autre part l'anti port **malate / a-cetoglutarate** qui permet le passage de l'a-cétoglutarate vers le cytosol en échange d'un transport du malate qui va entrer dans la mitochondrie.
Le deuxième système d'antiport concerne le transport de l'**ADP/ATP** qui est important pour la disponibilité d'ADP au niveau de la mitochondrie pour la synthèse d'ATP. Dans ce cas l'ADP rentre vers la mitochondrie alors que l'ATP qui a été générer dans la mitochondrie va la quitter pour aller dans le cytoplasme.

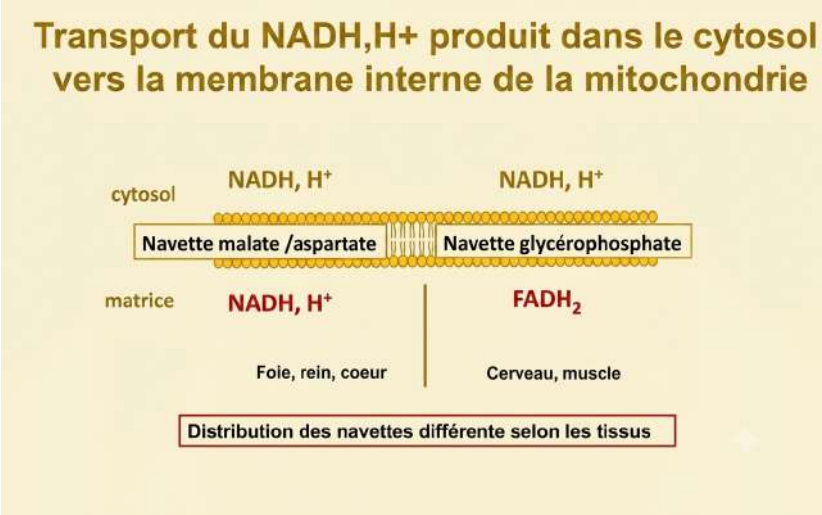
Concernant le *système de symport*, il y a le symport **phosphates/protons** , dans ce cas les deux sont transportés du cytoplasme vers la mitochondrie , il y a donc une translocation d'ions phosphates, ce qui sera utilisé pour la synthèse de l'ATP et on l'a déjà vu auparavant le transport du pyruvate par la pyruvate translocase qui se fait par un transport simultanée avec des protons et dans ce cas le pyruvate va passer du cytoplasme vers la mitochondrie.

+++C'est le gradient de protons généré à la fin de la CRM qui est la force motrice et donc qui fournit l'énergie nécessaire à ce système de transports actifs.+++

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

3. Transport du NADH+,H+

En ce qui concerne le transport des molécules des coenzymes réduits du cytoplasme vers la mitochondrie pour être ensuite réoxydés au niveau de la CRM , l'organisme utilise des systèmes de transport différents en fonction du tissus.



- La **navette malate-aspartate** est abondante au niveau : du **foie**, du **rein** et du **cœur** et permet un passage des éléments NADH,H+ réduit 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.

II) Principe général de la CRM et de la phosphorylation oxydative

La CRM et la phosphorylation oxydative ont un objectif final …

💡 *Mais lequel ?*

=> Celui de permettre la réoxydation des coenzymes réduits ! (NADH,H+ et FADH2)

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

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 ÉRHYTRHOCYTES** (= 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 :)*

BUT

Les réactions du catabolisme cellulaire produisent des éléments réducteurs, en particulier NADH + H^+ et $FADH_2$

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

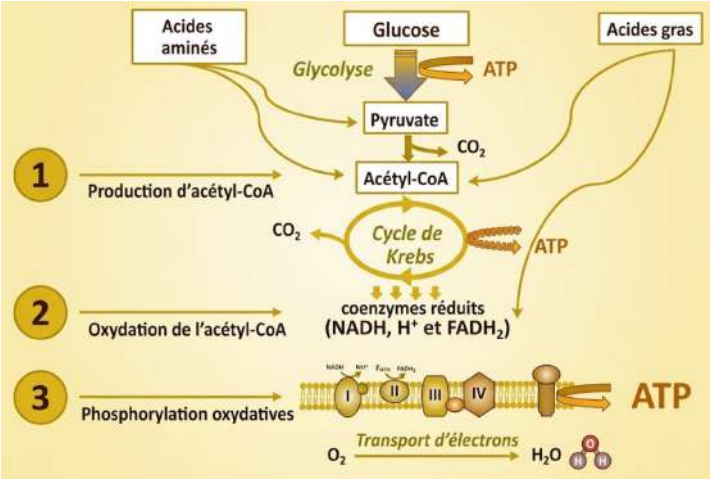
OÙ et QUAND ?

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

COMMENT ?

Par étapes, au sein des complexes de la CRM

Etape finale ➔ synthèse de l'ATP par l'ATP Synthase



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.

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

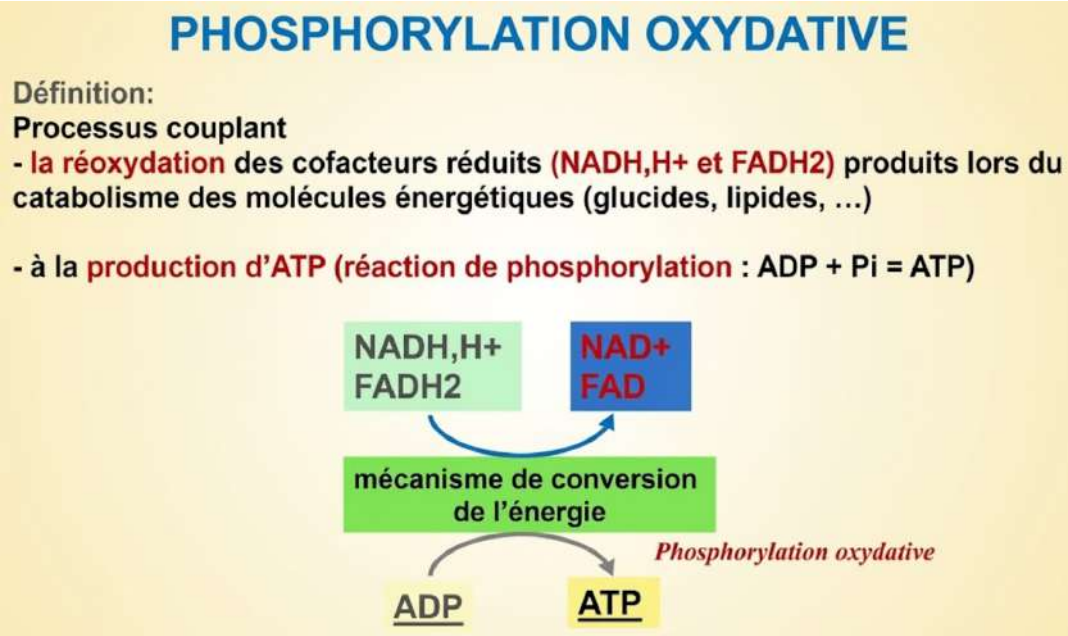
- Pyruvate
- Acétyl-CoA –> ensuite oxydé au niveau du cycle de Krebs avec production d'un équivalent ATP dans une de ces réactions mais surtout la production de coenzymes réduits : NADH+H+ et FADH2.

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

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 de FADH2 vers l'oxygène qui est le récepteur final de ces électrons (e-).



À 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**

½ O2 + 2e- + 2H+ = H2O

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

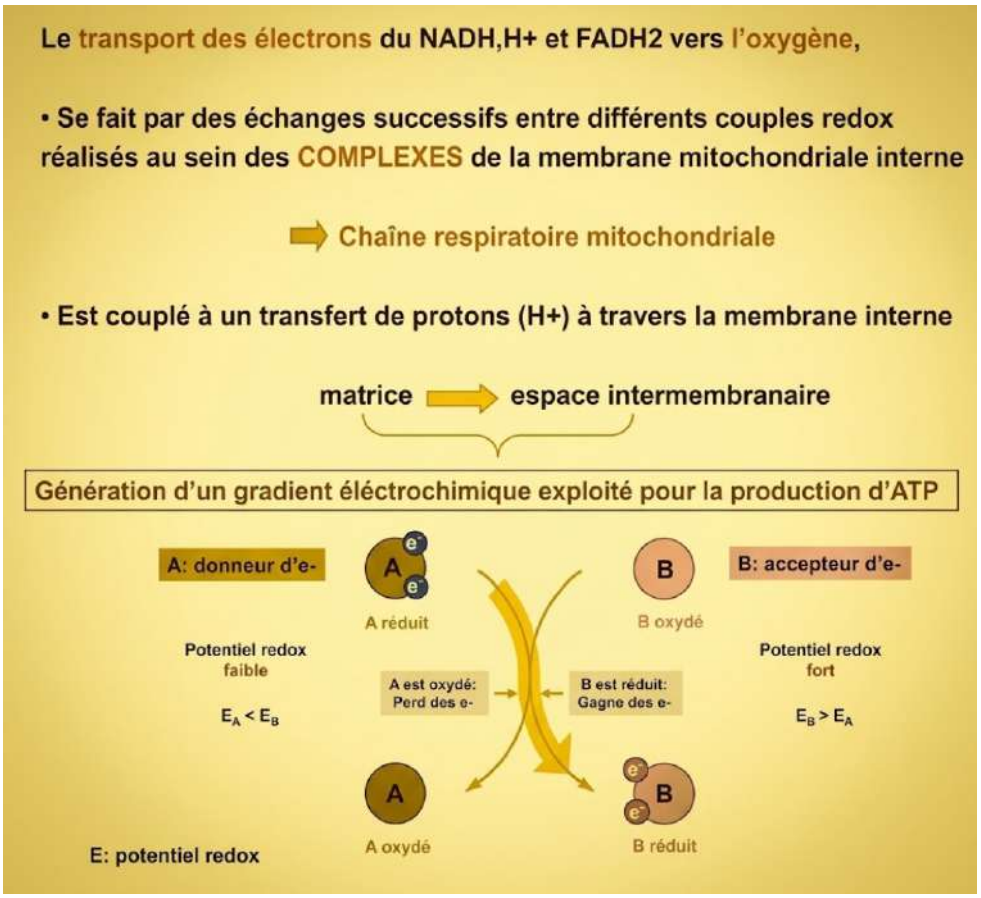
La phosphorylation oxydative est active **UNIQUEMENT EN CONDITION AÉROBIE** (=en présence d'oxygène) (donc pas pendant un effort mais plutôt en période de repos) parce qu'on a besoin d'oxygène comme accepteur d'e- et on parle aussi de respiration cellulaire.

Le transport d'e- du **NADH,H+** et du **FADH2** 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.

En effet l'énergie porté par ces e- serait tellement importante si elle était dégagé dans un transfert unique que la cellule ne serait pas capable de la gérer.
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 tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

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'oxydoréduction.

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.**

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 rédox le plus faible vers la molécule acceptrice qui a le potentiel redox le plus élevé.

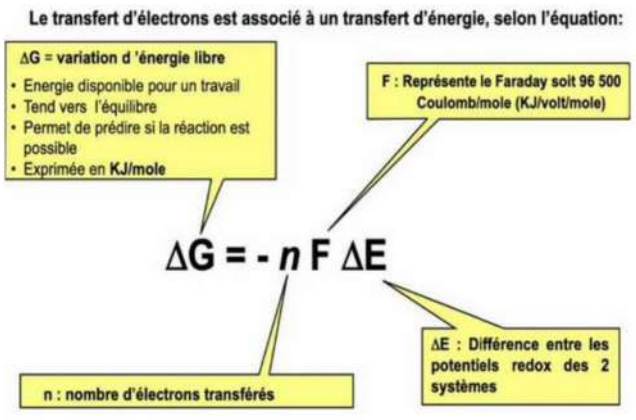
Dans ce cas de la CRM, ce transport d'e- se fait des molécules de NADH+H+ et FADH2 vers l'oxygène qui est l'accepteur final +++

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

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 conséquente. 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 :

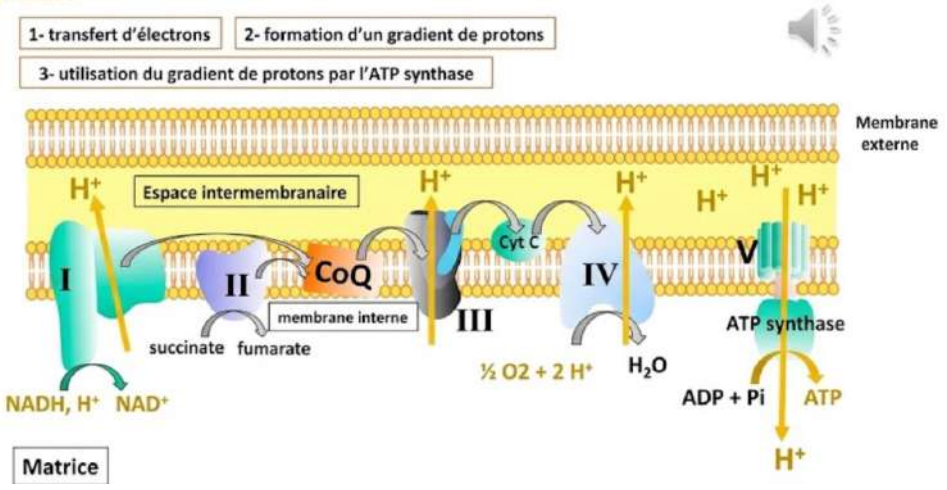
- du nombre d'e- transférés
- d'une constante de Faraday
- de la différence entre le potentiel redox des 2 systèmes entre les donneurs d'e- et d'accepteurs d'e-.



Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

→ 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 complexe 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'une 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.

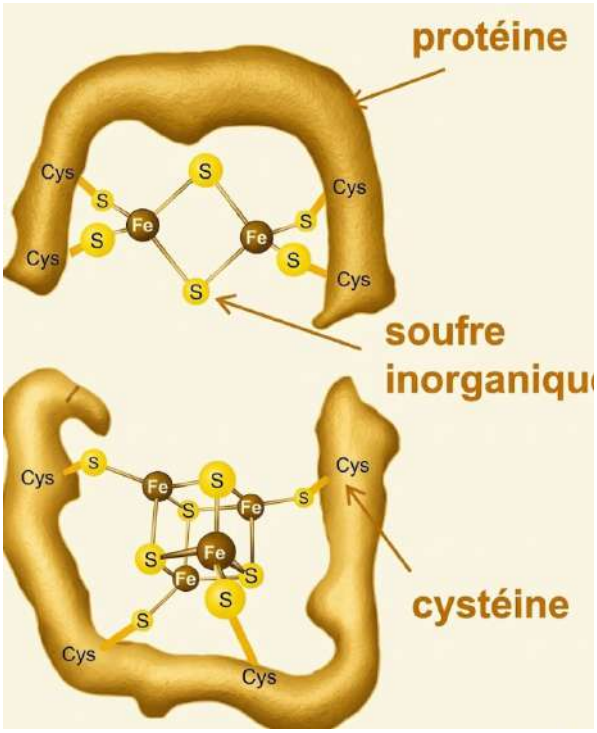
C'est ce gradient de protons qui s'accumule dans l'espace intermembranaire qui est utilisé en dernier pour la synthèse de l'ATP par l'ATP synthase.

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

- 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 est 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.

· PROTÉINES FER-SOUFRE :

Avant de parler des complexes de la CRM, nous allons d'abord aborder les protéines fer-soufre (=Fe-S)



Ce sont des groupements prosthétiques (composé non protéique mais contenu dans une structure protéique) contenant des atomes de Fe3+ qui vont acquérir un e- et passer à la forme de fer ferreux Fe2+

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)

Il s'agit de protéines non héminiques car le Fe n'est pas inclus dans une structure de type hème. Ces protéines sont des intermédiaires et permettent le transfert d'e- depuis les complexes I et II de la CRM vers le coenzyme Q (voir étape 1 et 2) .

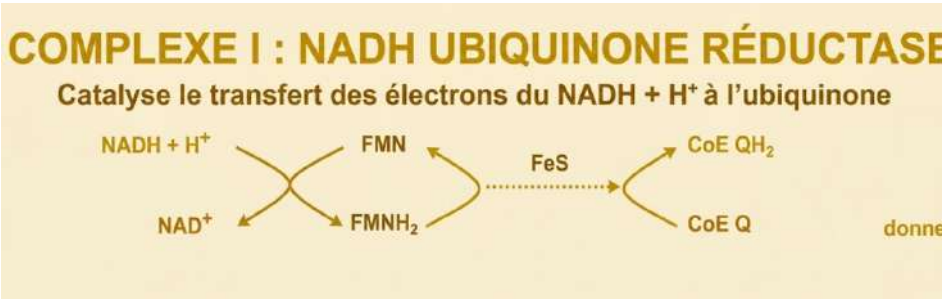
IL Y A AUTANT D'ATOMES DE FE QUE D'ATOMES DE S !

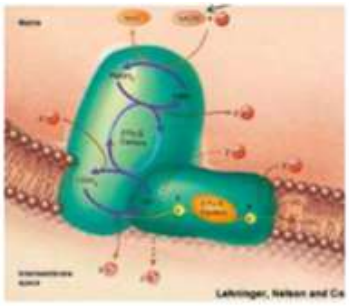
Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Le soufre a pour fonction de stabiliser le Fe par des liaisons de coordination et le transfert d'e- se fait grâce aux atomes de Fe qui vont passer d'un état ferrique Fe3+ à un état ferreux Fe2+. (mémo : ferreux rime avec deux !)

IV) Les complexes de la CRM (suivez avec le schéma à la fin du cours ++)

❀ COMPLEXE I ❀





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

Le premier complexe de la CRM est catalysé par la **NADH ubiquinone réductase** et permet la **réoxydation** d'une molécule de **NADH+H+** en **NAD+**.
Les e- sont transférés de la molécule de NADH+H+ vers l'accepteur final qui est l'**ubiquinone** (=coenzyme Q) qui se retrouvera dans sa forme réduite d'**ubiquinol**.

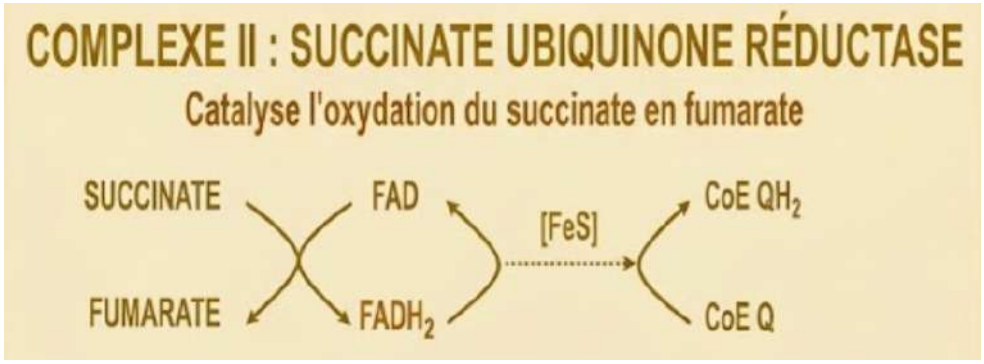
Ce passage n'est **PAS DIRECT** : les e- sont d'abord transférés sur une molécule de FMN qui se retrouvera dans sa forme réduite FMNH2 et ils seront ensuite transférés grâce à une protéine Fe-S sur le coenzyme Q (suivez avec le schéma).

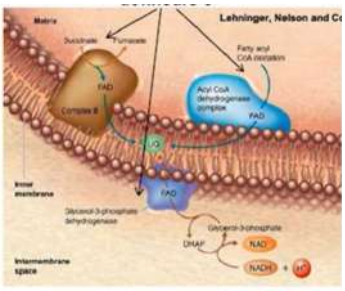
Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

C'est une structure protéique qui comprend entre 16 et 25 chaînes, ayant une forme de L avec une partie localisée dans la MIM (=membrane interne mitochondriale) et une partie qui se trouve dans la matrice mitochondriale.

=> +++L'énergie qui est dégagée lors du transfert d'e- au niveau de ce complexe I de la CRM permet à **4 protons (H+)** de s'accumuler dans l'espace intermembranaire +++

❀ COMPLEXE II ❀





Structure protéine : 4 chaînes	
Couple redox	FAD / FeS
donneur e-	Succinate
accepteur e-	CoE Q (Ubiquinone)
fonction	Réductase
autre nom	Succinate déshydrogénase

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).

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

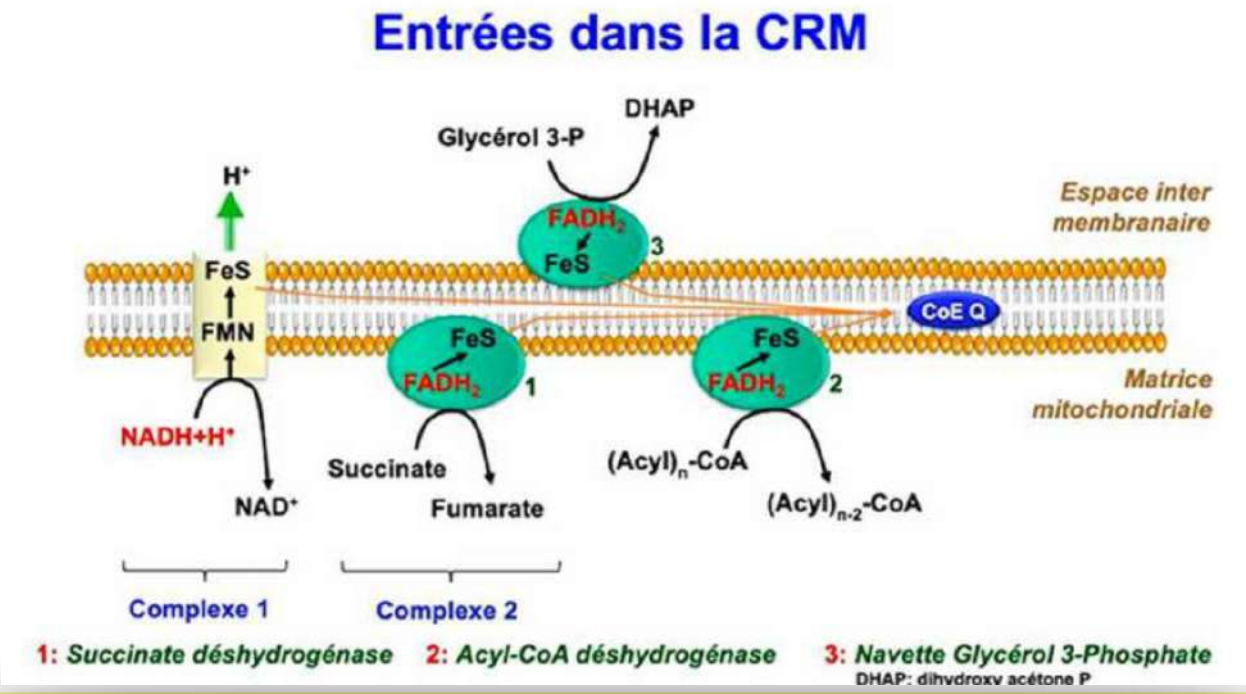
=> Au niveau de ce complexe II, l'énergie qui est dégagée lors de ce transfert qui est donc catalysée par la **succinate ubiquinone réductase (=succinate déshydrogénase) NE PERMET PAS L'ACCUMULATION DE PROTONS** au niveau de l'espace intermembranaire. +++

Le coenzyme 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. +++

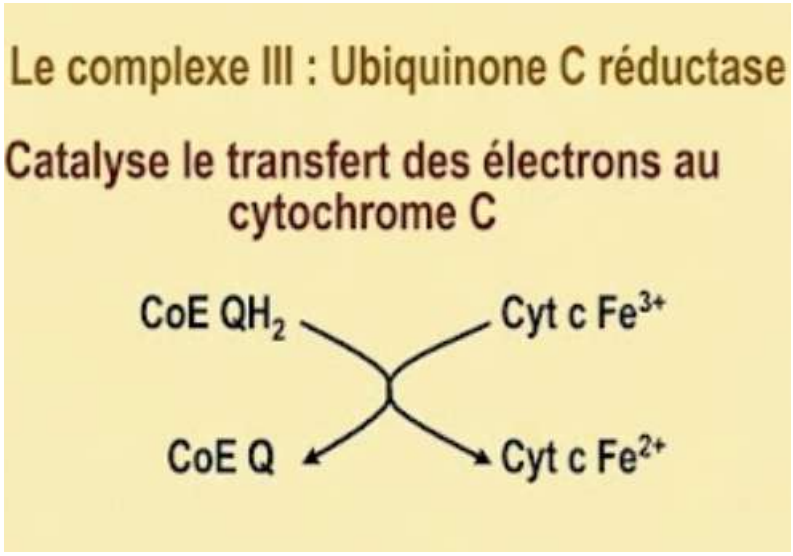
–> En effet, la 1ère étape de la B-oxydation des AG est catalysée par l'acyl-CoA déshydrogénase qui va générer du FADH2 avec transfert d'e- vers les centres Fe-S.

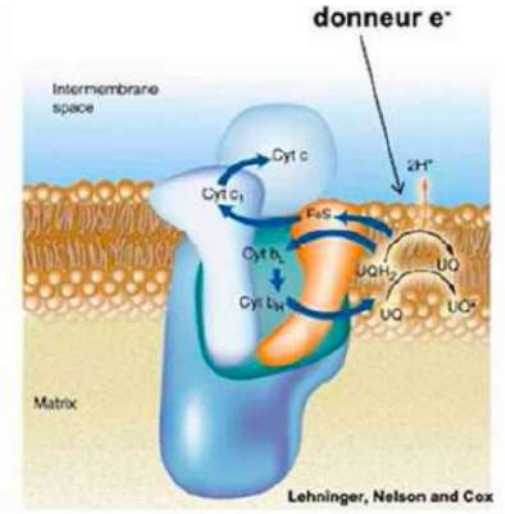
–> Il y a aussi le glycérol-3-P formé dans la glycolyse ou par hydrolyse des triglycérides qui va céder ses e- après transformation en DHAP (= dihydroxyacétone-phosphate) par la glycérol phosphate déshydrogénase qui fonctionne aussi comme transporteur du NADH+H+.

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 +++



❀ COMPLEXE 3 ❀





Structure protéine : 8 chaînes

Couple redox	→	Cytochromes b et C1
donneur e⁻	→	CoE QH2 (Ubiquinol)
accepteur e⁻	→	Cytochrome C
fonction	→	Réductase

Au niveau du complexe III de la CRM, il y a le transfert d'e- à partir d'**ubiquinol** (=ubiquinone réduite) qui a récupéré les e- 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- 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-.

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

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

cytochrome C, le second e- passera sur le cytochrome C1 puis sur le cytochrome C.

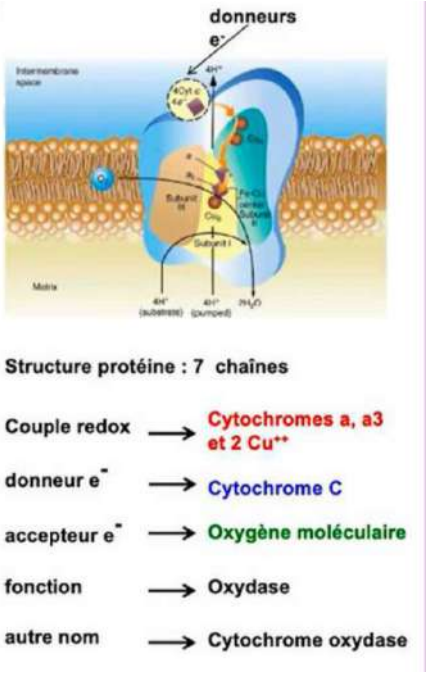
Le cytochrome C étant mobile, pourra transférer les e- vers le complexe IV de la CRM => Au niveau de ce complexe, le gradient énergétique qui se dégage par le transfert d'e- permet le transfert des 2 protons au niveau de l'espace intermembranaire. ++

❀ COMPLEXE 4 ❀

4. Le complexe IV : Cytochrome C oxydase

Catalyse la réduction de O_2 par 4 électrons

$$4\,H^+ + 0_2 + 4e^- \longrightarrow 2\,H_2O$$



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

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

Il s'agit d'un **cytochrome C oxydase** dans laquelle une molécule d'O est réduite avec 4e- pour former 2 molécules d'H2O.

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

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

Les e- se déplacent du système ayant le potentiel le + négatif (système le plus réducteur) vers le système ayant le potentiel le + positive (le plus oxydant).

Les H+ , eux , traversent la MIM et donc s'accumulent dans l'espace intermembranaire dans le complexe I, III, IV et vont donc entraîner une

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

différence chimique et électrique entre les compartiments et c'est cette différence qui sera utilisée pour la synthèse de l'ATP.

RÉGULATION :

Complexes	Composants		Énergie	Inhibiteurs
	Fe-S	Cytochromes		
CI	NADH déshydro-génase	–	oui	roténone
C II	Succinate déshydro-génase	–	non	–
C III	oui	b ; c_1	oui	Antimycine A
CIV	non	a ; a_3	oui	CN ; CO

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

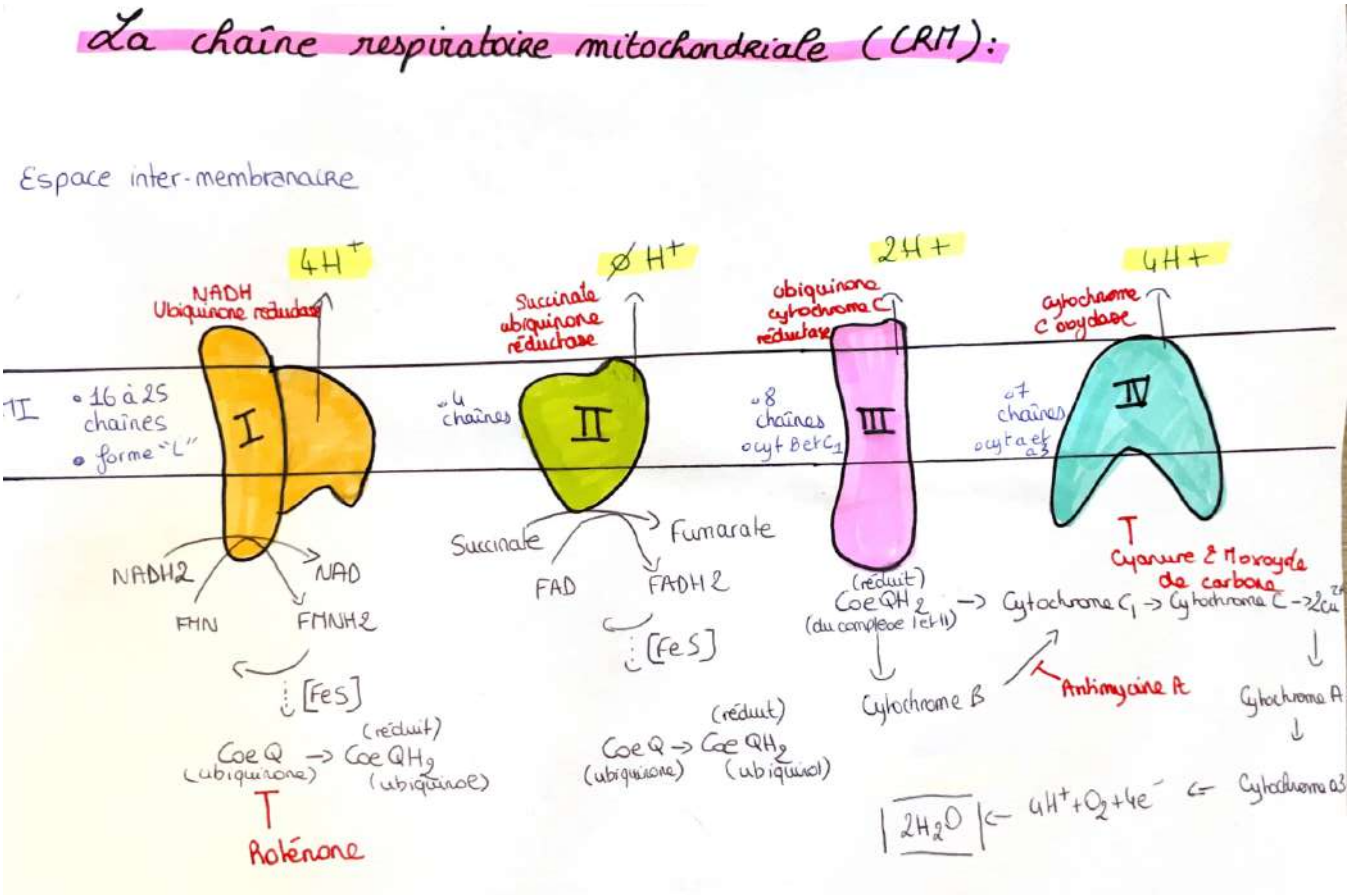
Ces inhibiteurs sont utilisés dans des expériences pour comprendre quel complexe est impliqué par exemple dans une observation expérimentale donnée.

Complexe 1 : bloquée par la **roténone**
Complexe 2 : pas d'inhibiteur spécifique
Complexe 3 : bloqué par l'**antimycine A**
Complexe 4 : peut être inhibé par le **cyanure** et le **monoxyde de carbone (CO)**

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Conclusion :

- Les réactions du catabolisme cellulaire et le CK produisent des éléments réducteurs en particulier NADH,H+ et FADH2
- Le but de la CRM est la réoxydation de ces 2 coenzymes réduits
- Le transport des e- du NADH,H+ et FADH2 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+ 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 (prochain cours ...)



Voilà mon schéma de p1, bravo à vous d'avoir fini ce cours <3

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite