ATP synthase

Ce cours est le 4ème et dernier cours du métabolisme mitochondrial. Ainsi, assurez vous d'avoir vu PDH, Cycle de Krebs et CRM en amont. C'est un cours vraiment chill donc pas d'inquiétude. Bon courage !



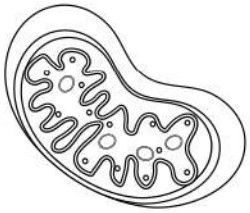


SOMMAIRE





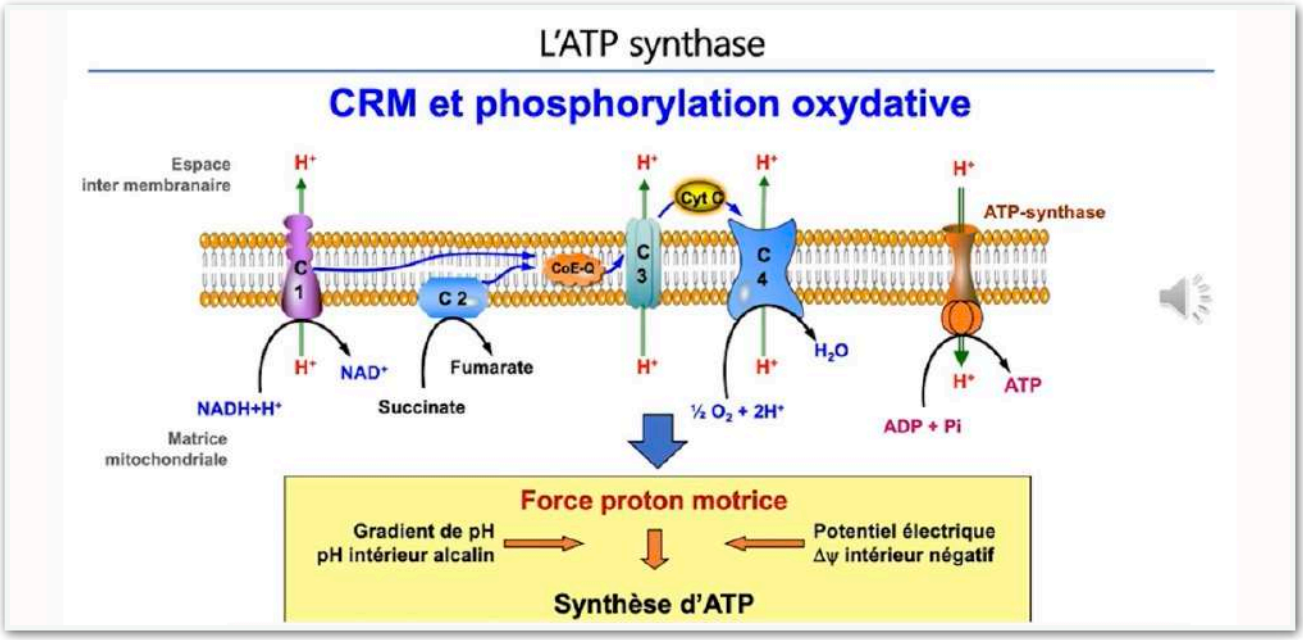
1) Circuit de protons
2) Production d'ATP par l'ATP syntase
3) Transport de l'ADP et du Pi
4) Régulation de la phosphorylation oxydative
5) Relation entre respiration, synthèse d'ATP et thermogenèse
6) Conclusion





Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

RAPPEL :



Dans la CRM, le transfert d'électrons à partir de coenzymes réduits se fait par étapes successives à travers 4 complexes. Ces complexes permettent le transfert d'électrons vers des accepteurs (coenzyme Q pour les transferts en provenance du complexe I et du complexe II ou cytochrome C pour les électrons en provenance du complexe III jusqu'à l'accepteur final = oxygène). Les complexes I, III et IV génèrent assez d'énergie pour transférer des protons dans **l'espace intermembranaire**. (EIM) *PS : Comprenez dès maintenant que l'ATP synthase = complexe V*

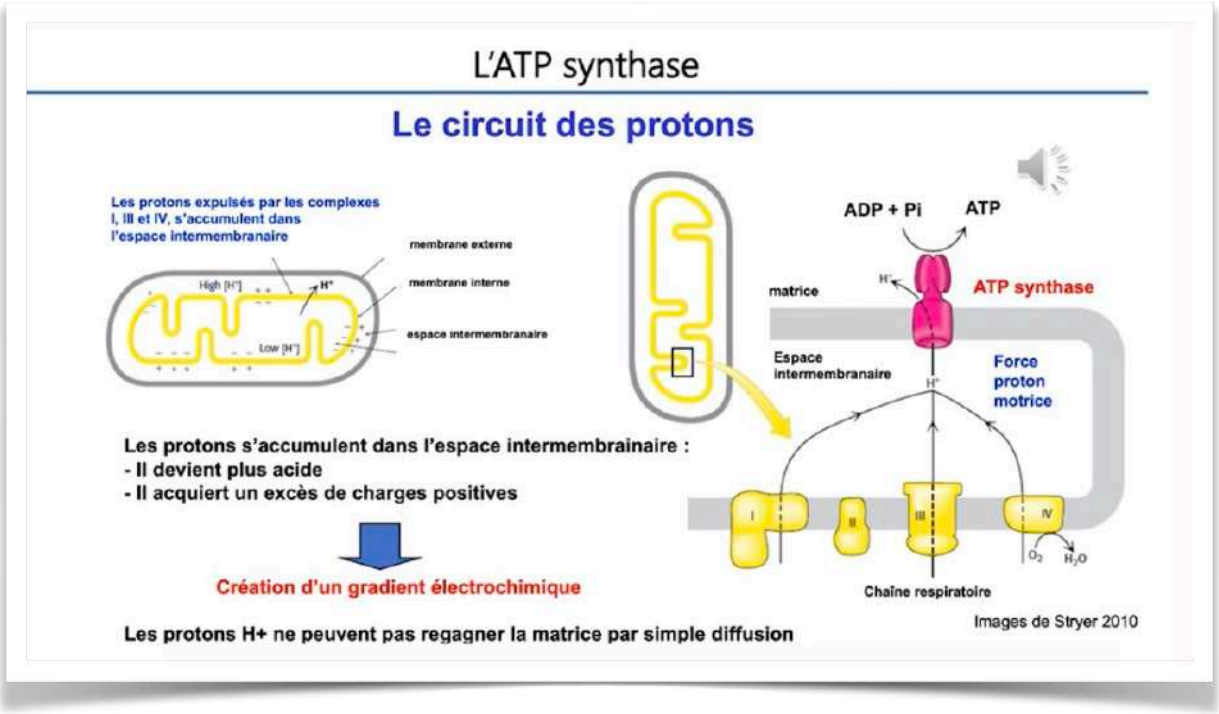
L'accumulation de ces protons dans l'EIM va générer un **gradient de protons** ayant 2 conséquences :

- La **modification du pH** (EIM plus 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 dû à la différence à la fois de pH et de charge électrique entre l'EIM et la matrice. Cette force proton motrice est exploitée par l'ATP synthase pour produire de l'ATP à partir de l'ADP et du Pi. ++

Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

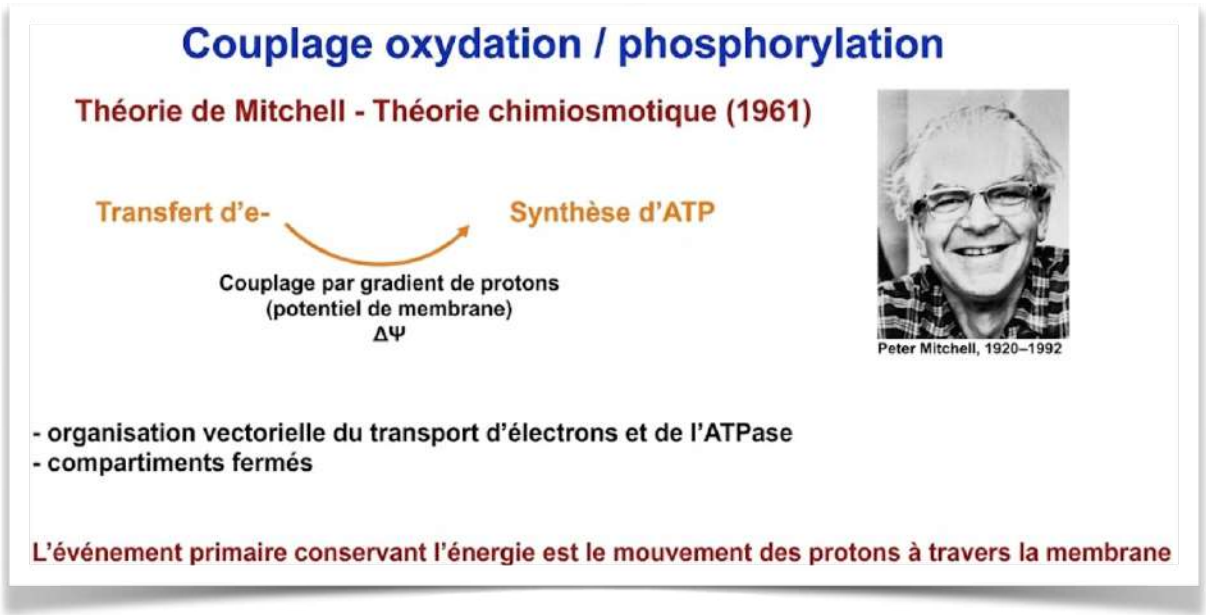
1) Le circuit de protons



Les protons se retrouvant dans l'EIM après les complexes I, III et IV génèrent un gradient électro-chimique exploité par l'ATP synthase ++

Mais comment ?

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



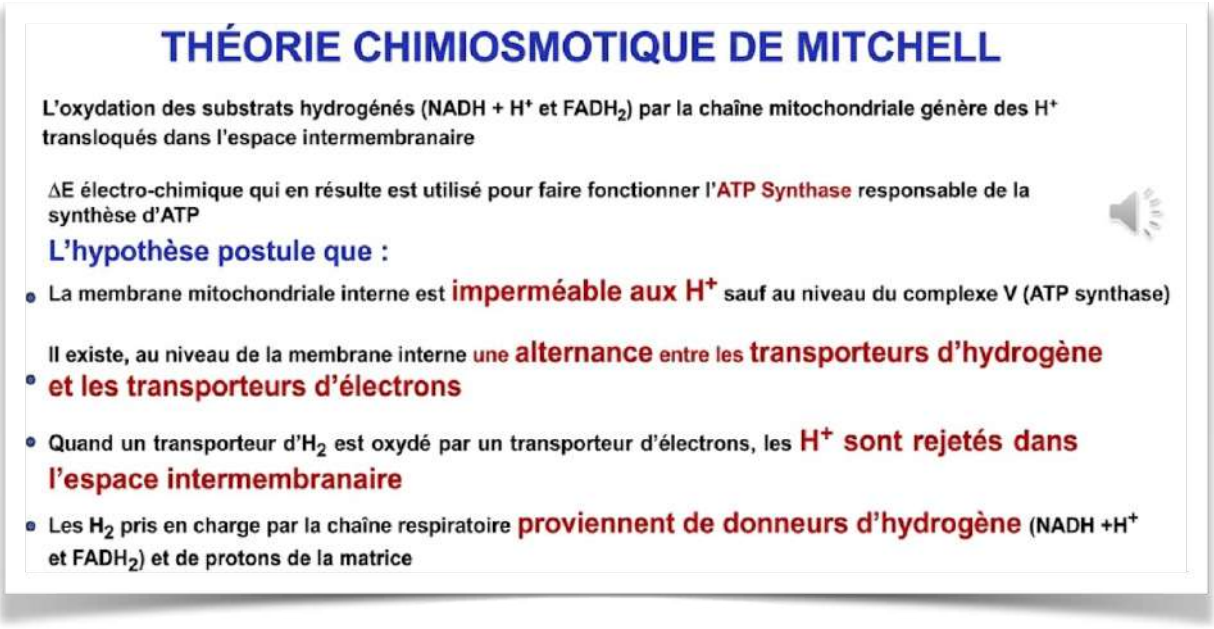
Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

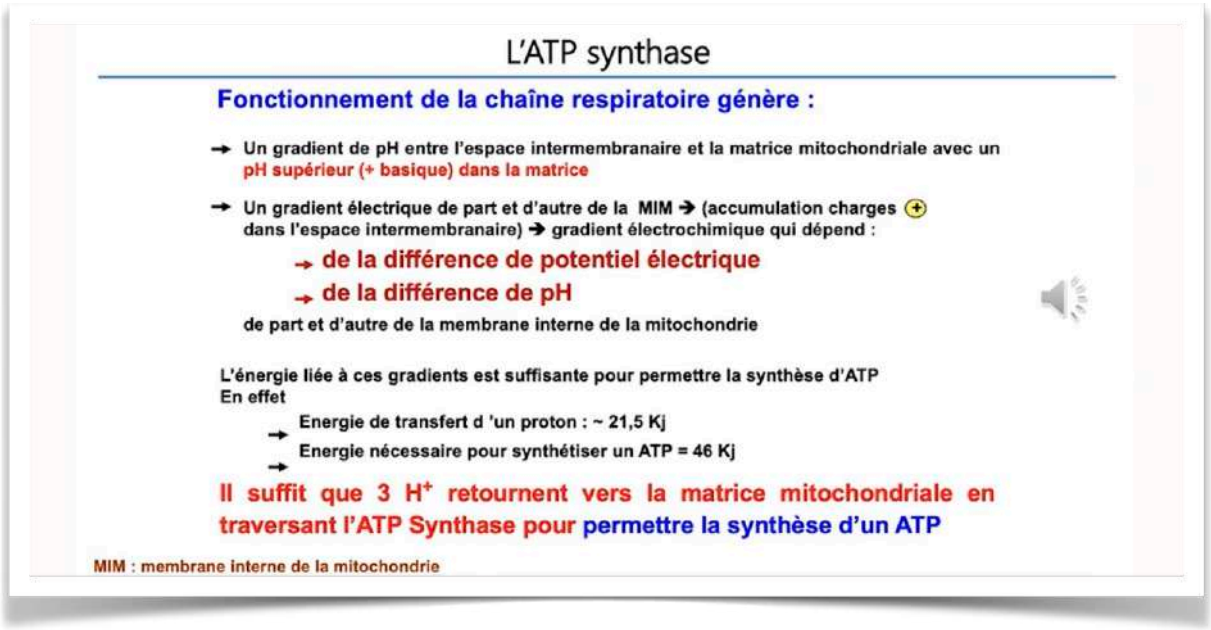
La **théorie chimiosmotique ou théorie de Mitchell** (1961) permet d'expliquer comment l'énergie libre générée par le transport d'électrons à travers la CRM est utilisée pour produire de l'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique. *(on répète c'est ++)*

Le transport d'électrons est couplé à la phosphorylation de l'ADP par le pompage de protons à travers la MIM (qui leur est imperméable) de la matrice vers l'EIM au niveau du complexe I, III et IV de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Ce processus crée un gradient de charge avec plus de charges positives dans l'EIM et un pH basique au niveau de la matrice. Il se crée donc un **potentiel électrochimique**.

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





La prof lit les deux diapos ci-dessus mot pour mot, donc on apprends ++

Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

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

Puisque le passage de 3H+ de l'EIM vers la matrice mitochondriale à travers l'ATP synthase permet la synthèse d'une molécule d'ATP on peut conclure que :

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

L'ATP synthase est l'enzyme responsable de la synthèse d'ATP à partir d'ADP et de Pi en exploitant le gradient électro-chimique. *(on répète ++)*

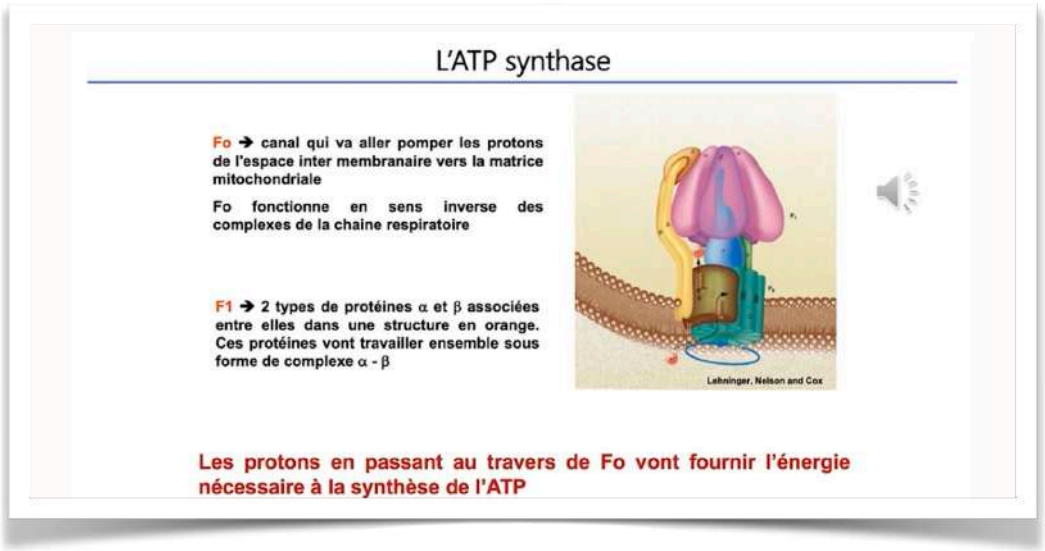
Le complexe de l'ATP synthase est constitué de 2 domaines ++ :

- Domaine **Fo** : totalement **transmembranaire**.
- Domaine **F1** : totalement **extra-membranaire**, associé à Fo et baigne dans la matrice mitochondriale.

Fo est un canal à protons, à travers duquel les protons reviennent de l'EIM vers la matrice mitochondriale.

F1 porte l'activité catalytique qui permet :

- Si F1 associé à Fo : **synthèse de l'ATP**
- Si F1 dissocié de Fo (et par conséquent qui est soluble dans la matrice) : **activité ATPasique** (hydrolyse de l'ATP donc l'inverse de la synthèse). *Mais nous on va s'intéresser au rôle de F1 dans la synthèse de l'ATP.*



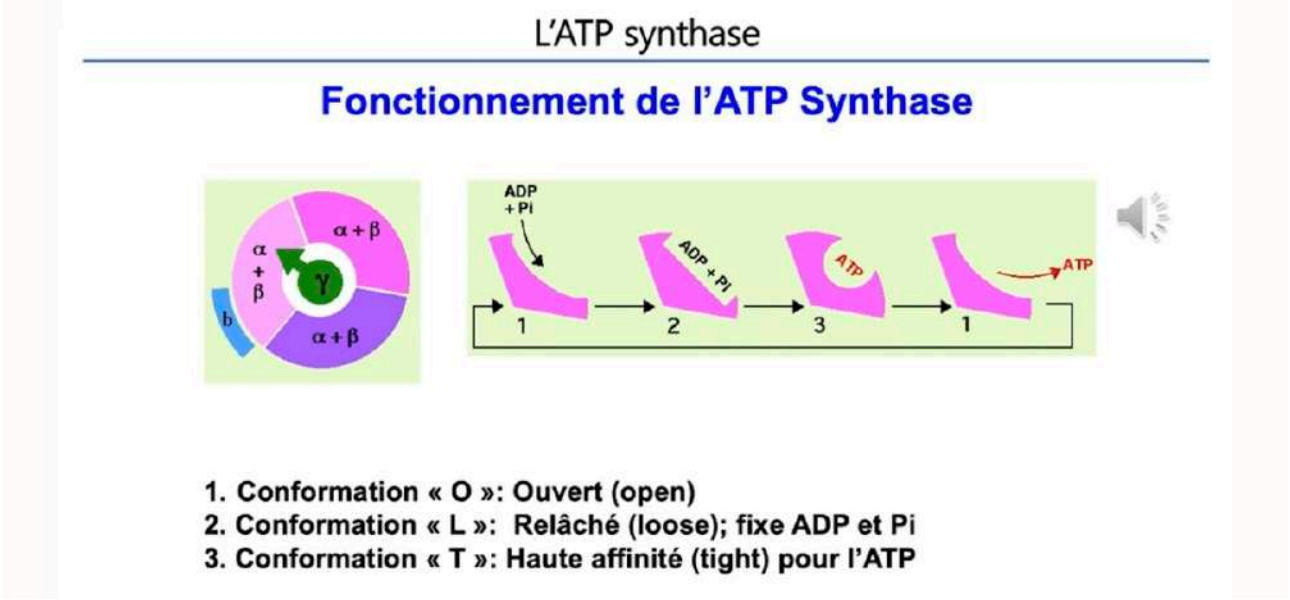
Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

L'ATP synthase est composé de 2 domaines. Le domaine Fo est un canal qui va permettre aux protons de revenir de l'EIM vers la matrice mitochondriale. Dans ce sens, Fo fonctionne à l'inverse des complexes la CRM. Le domaine F1 est composé de deux types de protéines alpha et bêta qui sont associées entre elles dans une structure semblable à celle d'un quartier d'orange. Ces protéines vont travailler ensemble sous forme de complexe alpha-bêta pour permettre la synthèse de l'ATP à partir d'ADP et de Pi.

++ Ce sont les protons qui passent à travers le canal Fo qui vont fournir l'énergie qui est nécessaire à la synthèse de l'ATP. ++

Sous l'effet du passage des H+ qui reviennent dans la matrice, le canal Fo peut tourner, et cette rotation va faire tourner la tige centrale de la partie F1 également ; ce qui va provoquer des changements de conformations ++ des 3 sous-unités catalytiques qui composent la partie F1 et cela va permettre la synthèse et la libération de l'ATP.

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



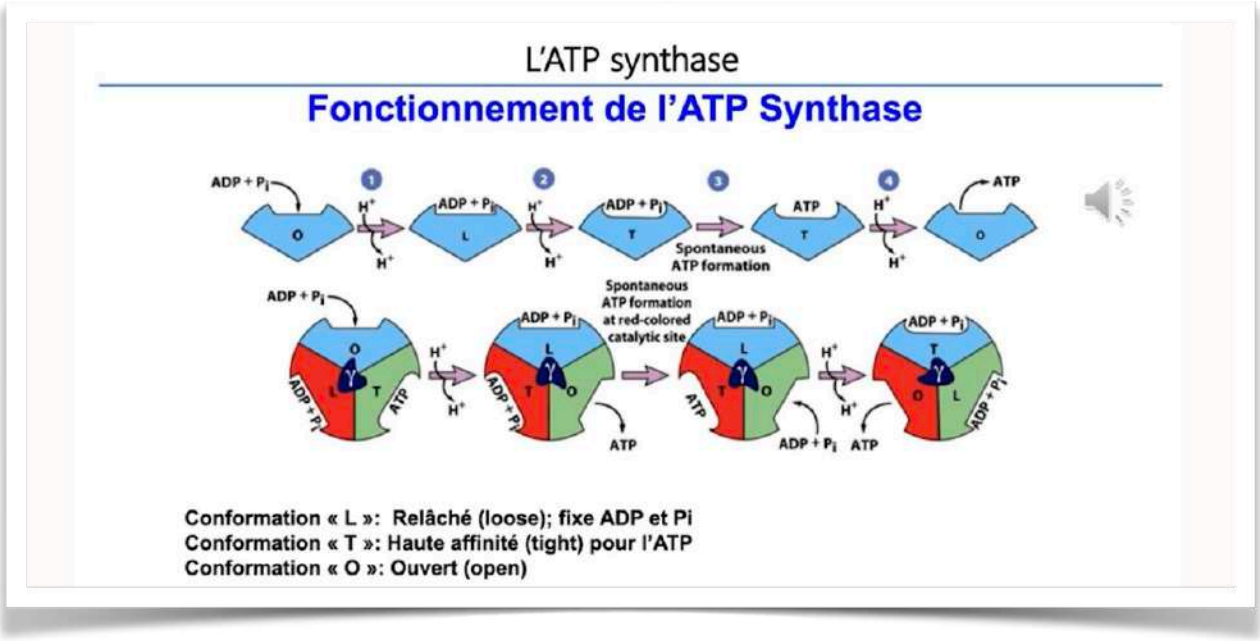
Ces conformations vont se succéder en fonction de la phase de production de l'ATP :

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 => cela entraîne un changement de conformation en L (relâché)

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

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

Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite



RÉCAP :
On observe dans ce schéma comme à chaque passage des protons à travers la sous unité Fo et donc à chaque rotation imposé par la tige gamma de la sous unité F1 les sous unités alpha bêta de la sous unité F1 qui vont changer de conformation ce qui va permettre la fixation de l'ADP, du phosphate, la synthèse d'ATP et la libération d'ATP. Et cette rotation qui est imposé par la tige gamma va entraîner un changement conformationnel successif sur les 3 parties de la sous-unité bêta du complexe F1 qui va au fur et à mesure passer d'une conformation O à L puis T. Lorsque la molécule d'ATP a été synthétisée et libérée cette sous unité bêta va retrouver sa forme O et va pouvoir accepté à nouveau de l'ADP et phosphate pour redémarrer la synthèse d'une nouvelle molécule d'ATP.

3) Le transport de l'ADP et du Pi

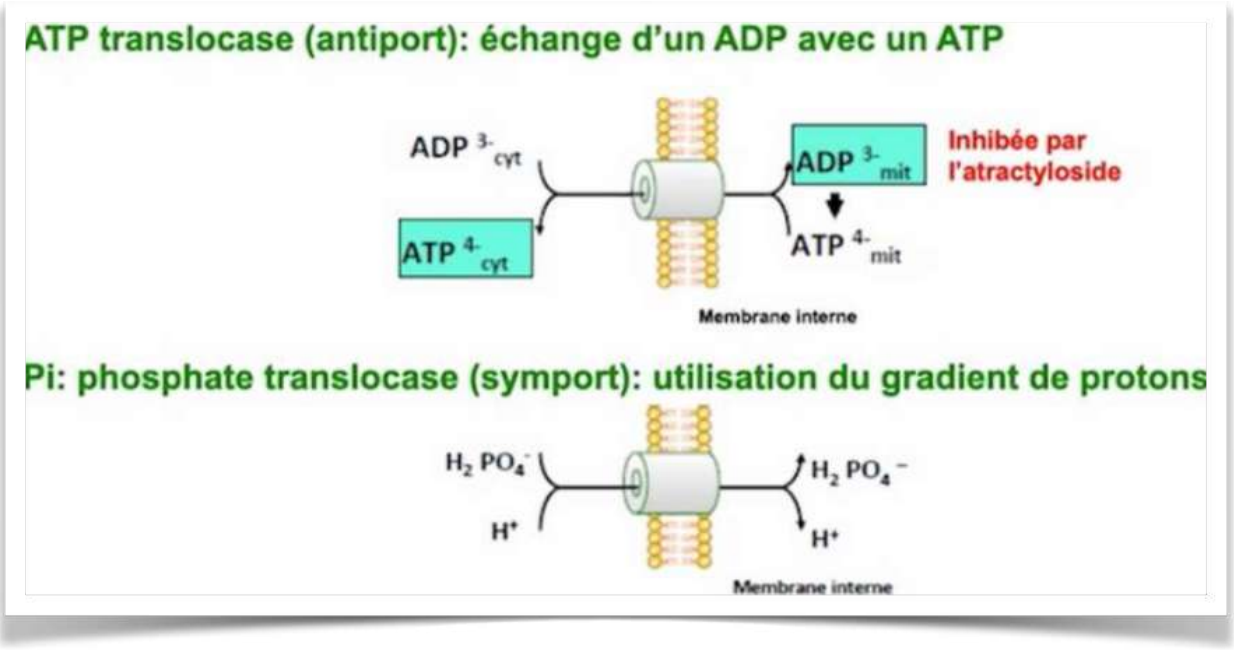
L'ADP, nécessaire à la synthèse d'ATP par l'ATP synthase ne diffuse pas à travers la MIM. Il a donc besoin d'un système de transport actif pour être amené du cytosol vers l'intérieur de la mitochondrie. ++

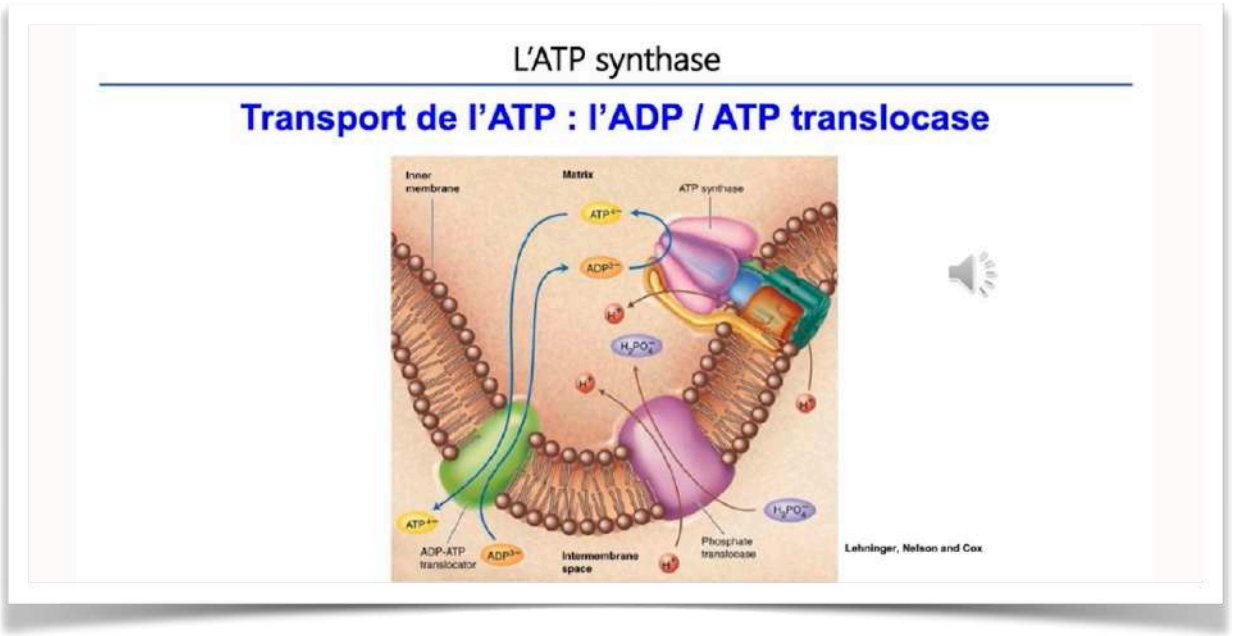
ATP translocase (antiport) : échange un ADP (cytosol => mitochondrie) avec un ATP (mitochondrie => cytosol). L'ATP pourra ainsi être utilisé par la cellule.

Ce transporteur est inhibé par l'**atractyloside** ++

Phosphate Translocase (symport) : transporte Pi et H+ du cytosol vers la membrane interne de la mitochondrie ; pour que ce Pi participe à la synthèse de l'ATP.

Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite





Cette diapositive repositionne des éléments qui sont nécessaires à la synthèse de l'ATP au niveau de la mitochondrie. On y retrouve l'ATP synthase avec sa partie intra membranaire Fo et sa partie catalytique F1 baignant dans la matrice mitochondriale et en proximité on y retrouve les 2 transporteurs qui sont nécessaires pour que la mitochondrie dispose d'ADP et de Pi pour la synthèse de l'ATP. Ces transporteurs sont d'une part la phosphate translocase qui permet l'entrée en même de temps de phosphate et de protons du cytosol vers la mitochondrie. Et d'autre part l'ATP translocase qui permet le transport en direction opposé de l'ATP qui est généré dans la mitochondrie vers l'extérieur, vers le cytosol et de l'ADP qui est nécessaire à la synthèse de l'ATP du cytosol vers la mitochondrie.

Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

4) Régulation de la phosphorylation oxydative

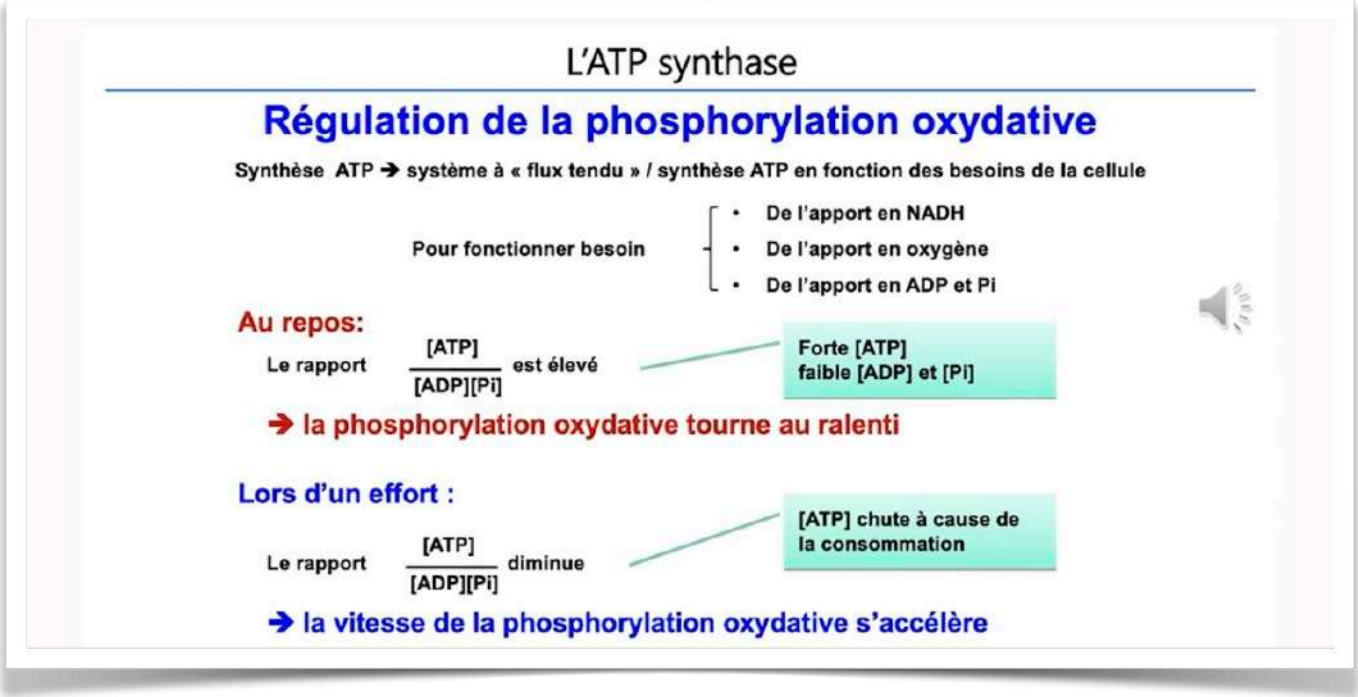
La production et la synthèse d'ATP est un système à **FLUX TENDU**, parce que l'ATP n'est PAS stockée par la cellule et sa synthèse est donc en fonction des besoins de la cellule.

Pour fonctionner la phosphorylation oxydative a besoin de l'apport en :

- **NADH,H+**
- **Oxygène**
- **ADP + Pi**

=> Lorsqu'on est dans une **situation de REPOS**, cela signifie que le rapport entre concentration en ATP et concentration en ADP Pi est élevée donc il y a une forte concentration d'ATP et une faible concentration en ADP et Pi. Donc la phosphorylation oxydative et donc la production ATP tourne au ralentit.

=> En revanche, **lors d'un EFFORT**, le rapport concentration d'ATP sur concentration d'ADP et Pi diminue donc la concentration d'ATP chute à cause de sa consommation. Dans ce cas la cellule a besoin de produire, de synthétiser de l'ATP donc la vitesse de la phosphorylation oxydative va augmenter.



Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Nous avons vu auparavant les inhibiteurs des transporteurs d'électrons. Lorsque la CRM est bloqué par action d'un inhibiteur, les transporteurs situées en amont du pont de blocage sont tous sous forme réduite, ceux situés en aval du point de blocage sont sous forme oxydée.

✿ On a vu que la roténone va bloquer le complexe I de la CRM en bloquant le transfert électrons entre les protéines Fe S et le coenzyme Q.

✿ L'antimycine bloque le transfert d'électrons entre Cytochrome B et Cytochorme C du complexe III.

✿ Le cyanure et le moxoxyde de carbone inhibent la cytochrome oxydase (complexe IV), donc le transfert d'électrons sur l'oxygène.

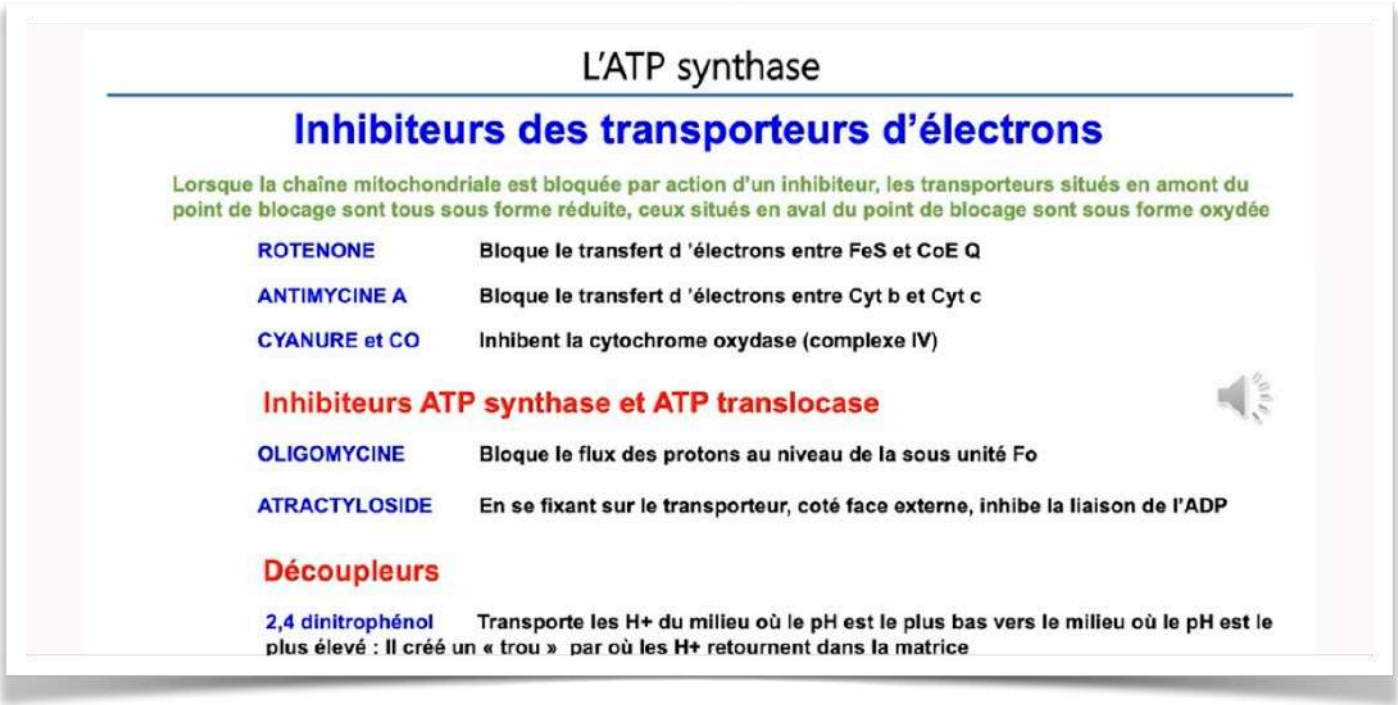
💡 *Il y a également des inhibiteurs spécifiques de l'ATP synthase et de l'ATP translocase.*

✿ Notamment l'oligomycine qui va bloquer le flux de protons au niveau de la sous unité Fo de l'ATP synthase.

✿ L'atractyloside va se fixer à l'ATP translocase côté face externe et inhibe ainsi la liaison de l'ADP.

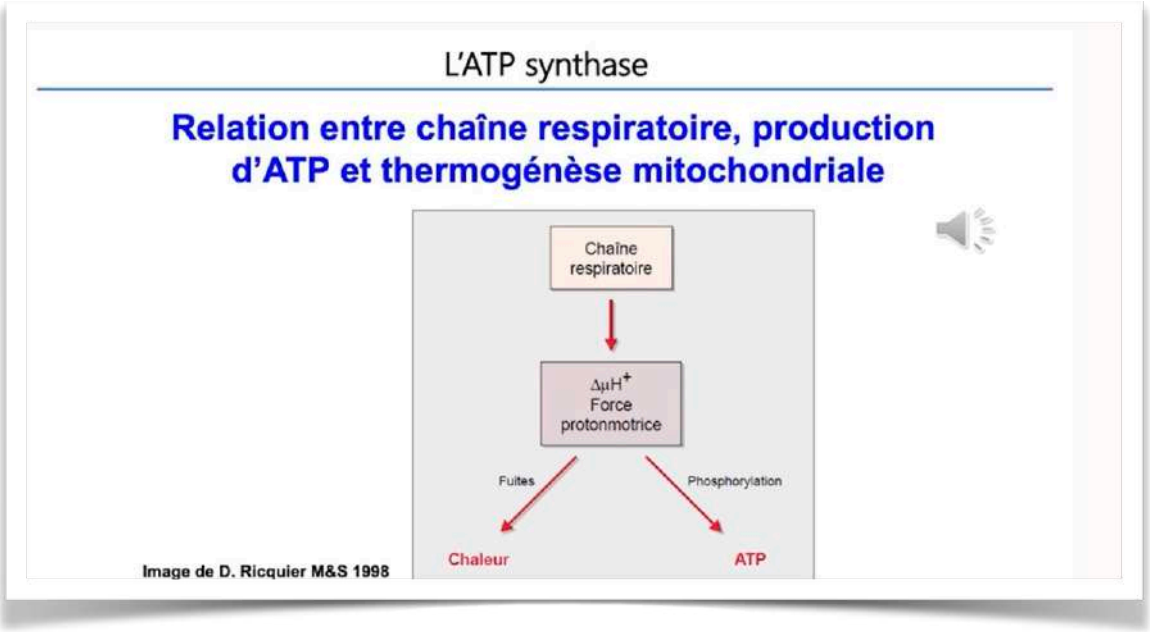
In fine, il existe également des **découpleurs** c'est à dire des produits qui sont capables de réaliser comme des « trous » au niveau de la MIM. De ce fait les électrons les protons vont revenir dans la matrice mitochondriale mais SANS que ce passage soit utilisé pour générer de l'ATP.

✿ Parmi ces découpleurs , on peut citer le 2,4 dinitrophénol.



Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

5) Relation entre respiration, synthèse d'ATP et thermogenèse



On a vu lors de la CRM qu'il y a une force proton motrice qui se génère au niveau de l'EIM grâce à l'accumulation de protons dans cette espace qui va entraîner une variation de pH, de charges électriques par rapport à la matrice mitochondriale et on a vu comment cette force proton motrice était exploitée par l'ATP synthase pour générer de l'ATP.

💡 Il peut y avoir des situations dans laquelle les protons vont revenir dans la matrice mitochondriale SANS qu'il y ait génération d'ATP mais plutôt qu'il y est génération de **CHALEUR** par exemple pour le maintien de la thermogenèse. 💡

Dans la MIM il existe une multitude de transporteurs qui assure l'entrée et la sortie de substrats essentiels en métabolisme oxydative et énergétique de la mitochondrie.

Parmis ces transporteurs, les **protéines découplantes ou UCP** ont des fonctions assez singulières.

En facilitant le retour de protons dans la matrice mitochondriale UCP notamment **UCP-1** découple le fonctionnement la CRM de la synthèse d'ATP.

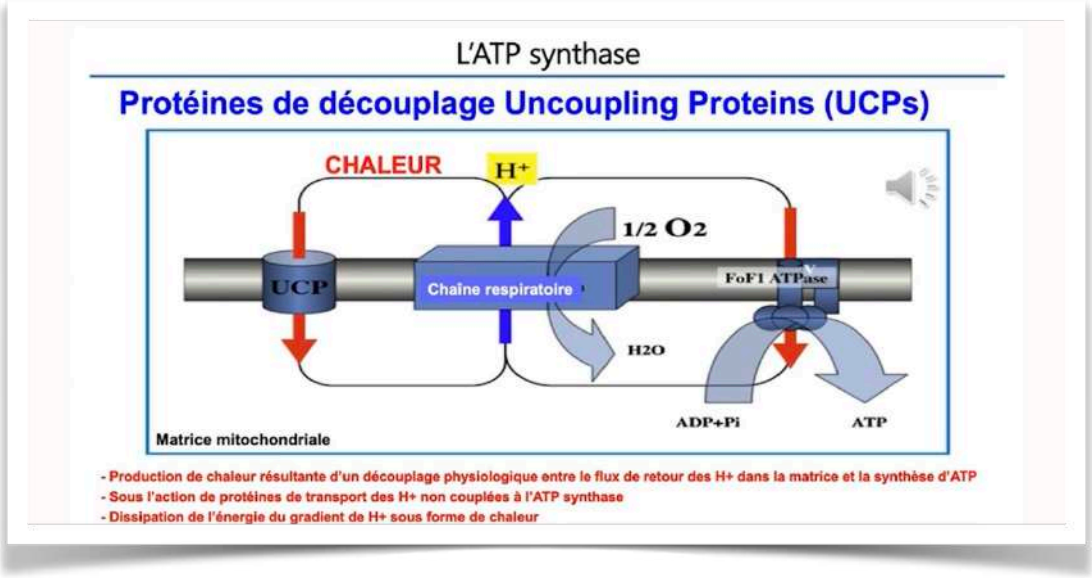
L'énergie issue de l'oxydation des substrats n'est plus convertit sous forme d'ATP mais est dissipé sous forme de chaleur.
En effet dans les mitochondries de tous les tissus, les complexes I, III et IV de la CRM établissent un gradient de protons dont l'utilisation par l'ATP synthase active la phosphorylation de l'ADP.

++ Ce circuit de protons explique le couplage entre respiration et la synthèse de l'ATP. ++

Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

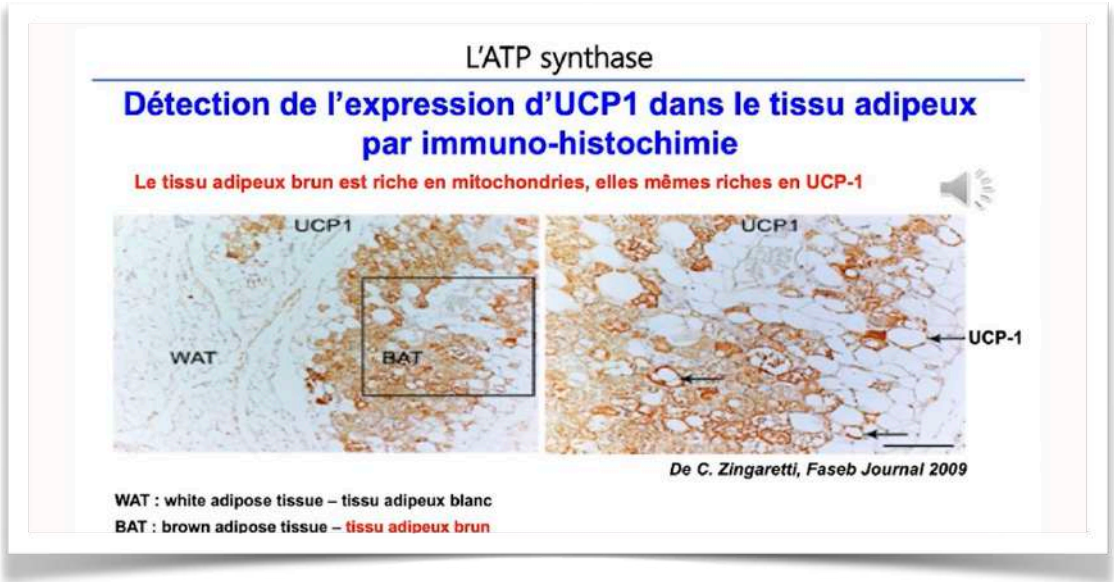
Dans la mitochondrie des **adipocytes bruns**, la respiration est exceptionnellement rapide et NON limité par l'ADP ou sa phosphorylation.

Un transporteur spécifique des protons , UCP-1 shunt l'ATP synthase. Dans ces conditions UCP abaisse le potentiel membranaire et le gradient électro chimique des protons, active fortement la respiration dont l'énergie n'étant plus utilisé pour phosphorylée de l'ADP mais dissipée sous forme de chaleur.



La diapositive *(juste en dessous)* illustre l'expression d'UCP-1, une des protéines de découplage, au niveau de tissu adipeux, réalisé par immuno-histochimie avec des anticorps spécifiques.
Le tissu adipeux brun indique ici comme « BAT » est un tissu adipeux qui est très riche en mitochondries et ces mitochondries sont riches en UCP-1 d'où le marquage en brun que vous pouvez observer.

L'expression UCP-1 au niveau du tissu adipeux brun est très importante car ce tissu est impliqué dans le contrôle de la thermogenèse ; thermogenèse qui est réalisée grâce à l'activité découplante d'UCP-1.



Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

CONCLUSION :

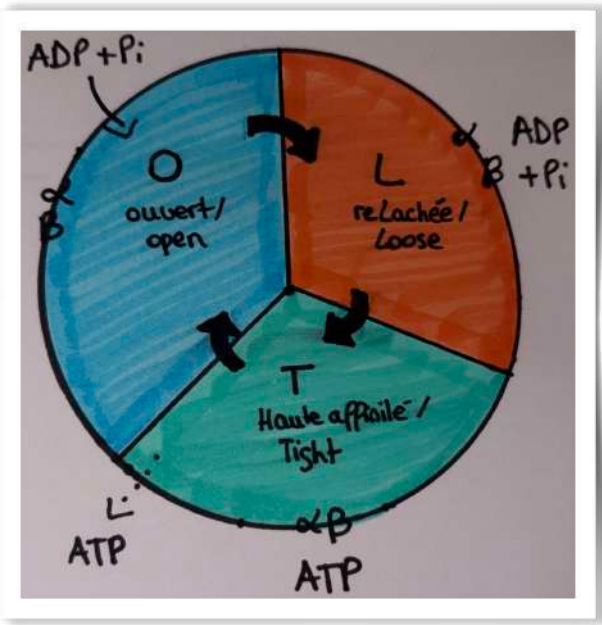
Le complexe de l'ATP synthase (complexe V) est constitué de 2 domaines :

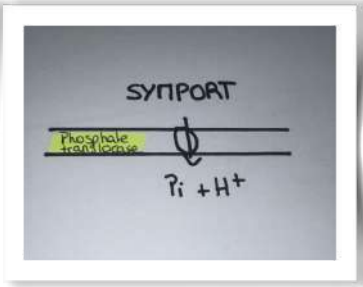
Le **domaine F0** : totalement transmembranaire, canal à protons qui permet le retour des protons de l'EIM vers la matrice. Il est inhibé par l'oligomycine.

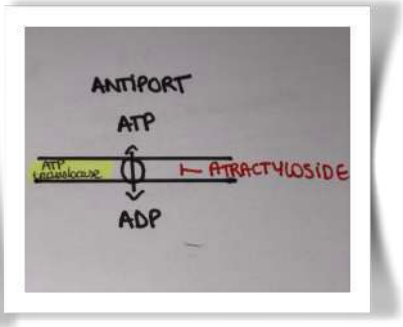
Le **domaine F1** : totalement extra-membranaire, baignant dans la matrice, associé à F0, il porte l'activité catalytique et permet la synthèse de l'ATP.

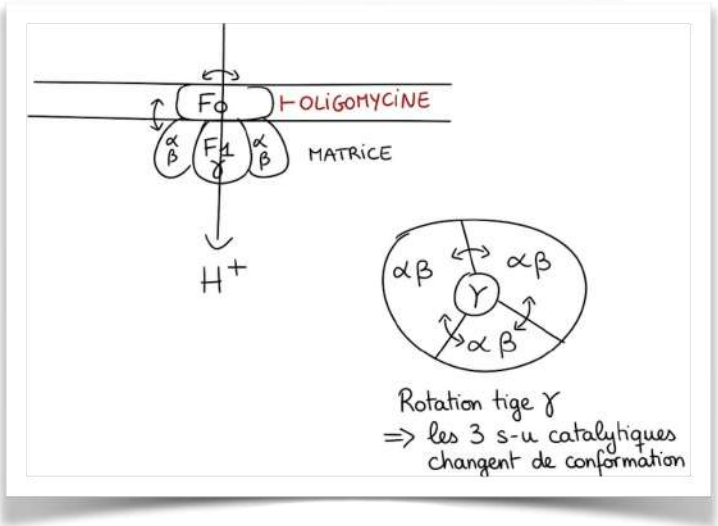
++ La synthèse de l'ATP est un système à flux tendu : il se fait en fonction des besoins de la cellule. ++

Quelques petits schémas pour vous aidez à visualiser :









Le tutorat est un service gratuit, toute vente ou reproduction est interdite