

## Introduction

Les organismes vivants sont le siège de réactions chimiques au cours desquelles varie l'énergie libre susceptible d'être utilisée pour la formation de l'ATP. En fait il existe trois modalités de formation d'ATP dans la cellule :

1. L'ATP est formé par transfert de groupement phosphate et d'énergie à partir d'un phosphodérivé riche en énergie (phosphorylation liée au substrat).
2. L'ATP est formé à l'issue d'un ensemble de processus de dégradations pendant lesquels les glucides, lipides (parfois les protéines) sont oxydés en  $\text{CO}_2$  avec production de cofacteurs réduits riches en énergie ( $\text{NADH,H}^+$  et  $\text{FADH}_2$ ). Ces derniers alimentent le transport des électrons dans la chaîne respiratoire, à laquelle est couplée la formation de l'ATP. Il s'agit de la **phosphorylation oxydative**.
3. L'ATP peut être formé chez les végétaux chlorophylliens, couplé au transport des électrons dans la photosynthèse. Les électrons transportés proviennent de la photolyse de l'eau. Ce processus est appelé conversion de l'énergie lumineuse en énergie chimique (ATP). Il s'agit de la **photophosphorylation** ou **phosphorylation photosynthétique**.

## Phosphorylation oxydative

Le processus est responsable de la formation de la majeure partie de l'ATP. La synthèse d'ATP, couplée à ce transport d'électrons, est appelée Phosphorylation oxydative. Tous les êtres vivants, pouvant vivre en présence d'oxygène, possèdent la capacité de produire de l'ATP par phosphorylation oxydative.

La phosphorylation oxydative se déroule dans les mitochondries possédant :

- une membrane externe, semi-perméable
- une membrane interne, présentant des invaginations appelées crêtes, intrinsèquement imperméable aux ions et aux petites molécules. Ces derniers ne peuvent la traverser que s'ils disposent de transporteur spécifique. Elle renferme les différents complexes impliqués dans le transport d'électrons et la synthèse de l'ATP.
- un espace intermembranaire
- un milieu intérieur, appelé matrice, entouré par la membrane interne.

### - Variation de l'énergie libre d'oxydation de $\text{NADH,H}^+$ et de $\text{FADH}_2$

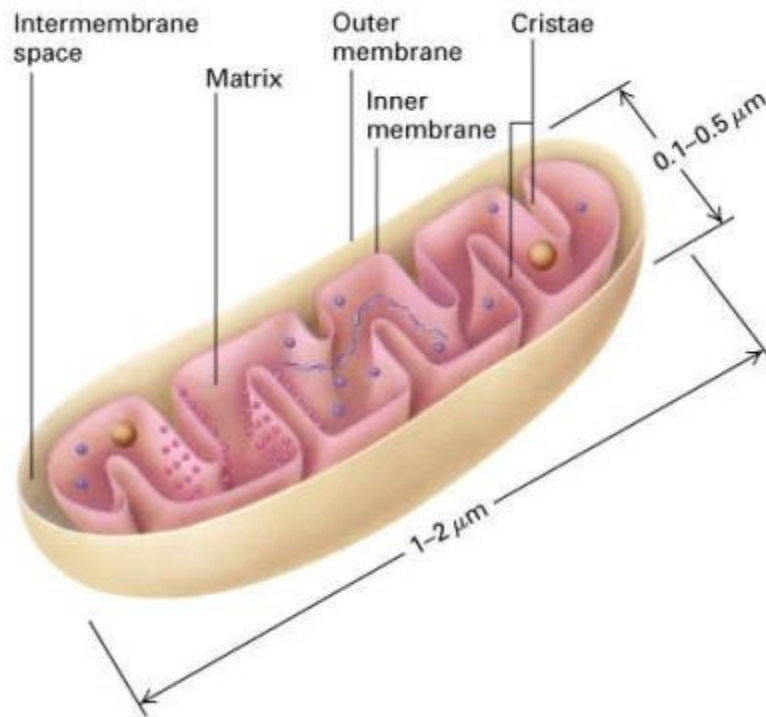
Les deux principaux coenzymes, donneurs d'électrons dans la chaîne respiratoire, sont le  $\text{NADH,H}^+$  et le  $\text{FADH}_2$ . Les électrons sont transportés jusqu'à l'oxygène. L'énergie libre d'oxydation de  $\text{NADH,H}^+$  et de  $\text{FADH}_2$  peut être calculée à partir de la formule liant  $\Delta E^{\circ'}$  et  $\Delta G^{\circ'}$ . Les réactions globales d'échange des électrons entre les couples rédox sont :



V



V



**Figure 1:** Structure de la mitochondrie

L'énergie libérée par l'oxydation de ces cofacteurs réduits est disponible au niveau de la cellule pour la production de l'ATP mais la cellule ne peut supporter de brusques variations de potentiel ni d'énergie libre de telle ampleur, qui conduiraient à sa destruction. Pour s'en protéger la cellule met en œuvre une séquence de groupes de transporteurs. Les électrons sont alors transportés par étape à travers une série de complexes multi-enzymatiques. La variation de potentiel ou d'énergie se fait donc par fractions et par escaliers depuis le cofacteur réduit jusqu'à l'oxygène.

### - Les groupes transporteurs des électrons

On distingue 4 groupes qui sont des complexes multi-enzymatiques:

- Complexe I - NADH, H<sup>+</sup> - CoQ Réductase (FP<sub>1</sub>)
- Complexe II - Succinate - CoQ Réductase (FP<sub>2</sub>).
- Complexe III - CoQH<sub>2</sub> - Cytochrome c réductase
- Complexe IV - Cytochrome c oxydase

#### - Complexe I - NADH, H<sup>+</sup> - CoQ Réductase (FP<sub>1</sub>)

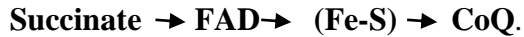
C'est un complexe multi-enzymatique qui transporte les électrons de NADH, H<sup>+</sup> au coenzyme Q appelé encore Ubiquinone à travers une séquence où apparaissent des protéines Fer-Soufre (FeS): La circulation des électrons est spontanée et se fait dans le sens d'une augmentation du potentiel.



L'enzyme principale de ce complexe I est la *NADH, H<sup>+</sup> déshydrogénase* à FMN. C'est une flavoprotéine appelée FP<sub>1</sub>, de masse moléculaire de 250 000 daltons. Cette enzyme est inhibée par l'Amytal, la roténone et la ptéricidine. L'un de ces composés inhibe le transport des électrons dans le complexe I.

**- Complexe II - Succinate - CoQ réductase (FP<sub>2</sub>).**

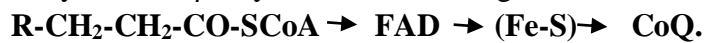
Ce complexe enzymatique transporte les électrons du succinate jusqu'au coenzyme Q. L'enzyme principale du complexe est la *succinate déshydrogénase* à FAD. C'est la flavoprotéine FP<sub>2</sub>. Ici encore les protéines FeS interviennent pour donner la séquence suivante :



D'autres complexes de moindre importance, non impliqués dans la chaîne respiratoire, transportent aussi des électrons jusqu'au niveau du coenzyme Q pour alimenter le transport des électrons. Les plus importants sont les suivants :

**- Complexe Acyl-CoA déshydrogénase (FP<sub>3</sub>).**

Enzyme de la  $\beta$ -oxydation des acides gras



**- Glycérol 3-phosphate déshydrogénase (FP<sub>4</sub>) mitochondriale à FAD.** C'est aussi une flavoprotéine.

**- Complexe III - CoQH<sub>2</sub> - Cytochrome c réductase**

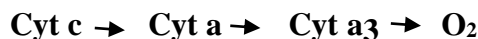
Ce complexe multi-enzymatique transporte les électrons entre le coenzyme Q réduit (CoQH<sub>2</sub>) et le cytochrome c suivant la séquence suivante :



Le transfert des électrons dans ce complexe est spontané. Il est inhibé entre le cyt b et le cyt c<sub>1</sub> par l'ANTIMYCINE A.

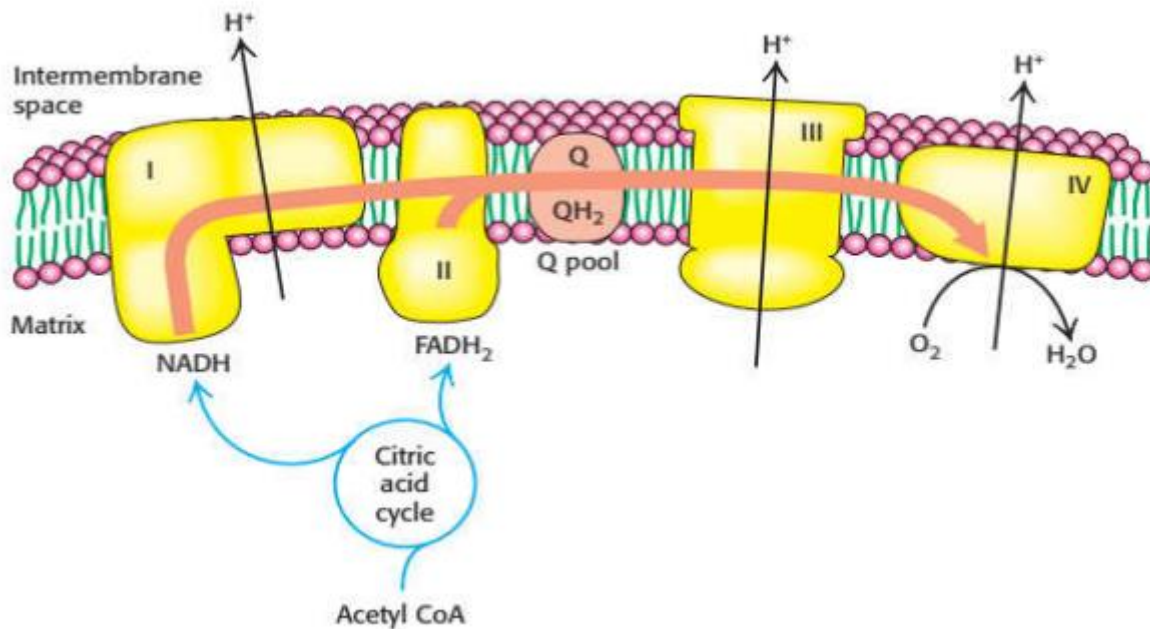
**- Complexe IV - Cytochrome c oxydase**

Il transporte les électrons jusqu'à l'oxygène. On obtient :



Le transfert des électrons entre le cyt a<sub>3</sub> et l'oxygène est inhibé par l'azide, par le CO et par les cyanures qui constituent des poisons respiratoires violents.

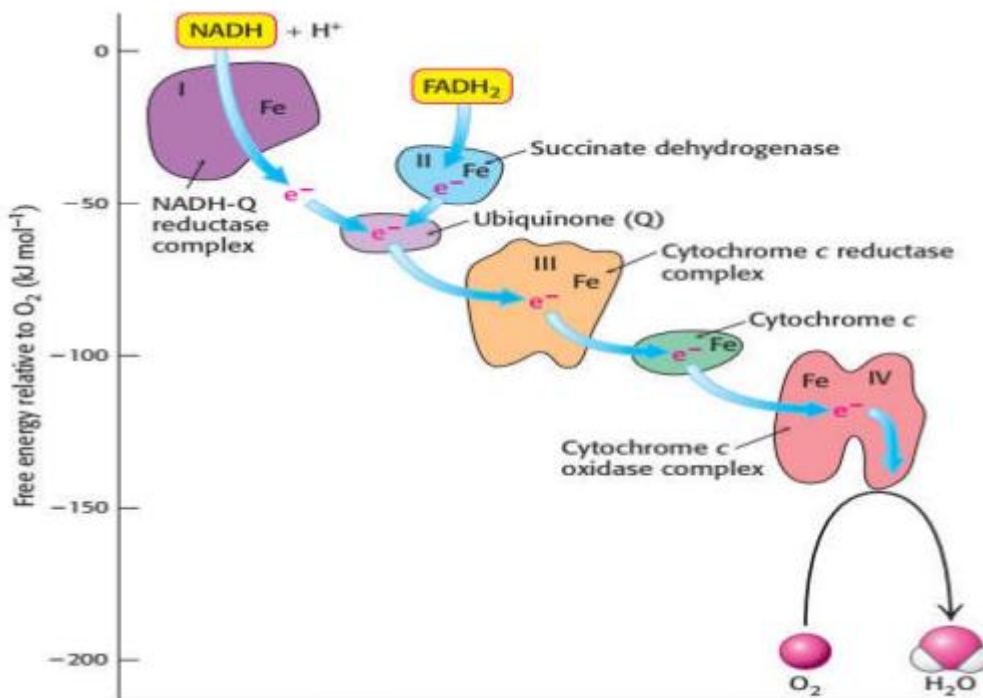




**Figure 2** : Les complexes de la chaîne respiratoire

**- Organisation du transport des électrons dans la chaîne respiratoire**

L'organisation du transport montre l'ordre d'intervention des différents complexes et coenzymes. Deux coenzymes, le coenzyme Q et le cytochrome c ne sont pas fixés aux membranes et peuvent s'y mouvoir.



**Figure 3** : Chaîne de transport des électrons

## - Création de gradient de densité de protons

Lors du transport des électrons un gradient de densité de protons (gradient électrochimique) est créé à travers la membrane mitochondriale interne. Des protons sont pompés de façon unidirectionnelle de la matrice vers l'espace intermembranaire. Au niveau des complexes I, III et IV, il existe, dans la membrane mitochondriale interne, des complexes protéiques qui se comportent comme des pompes à protons, alimentées par l'énergie libre fournie par le transport des électrons. Ceci constitue la théorie chimio- osmotique postulée par P. Mitchell en 1968.

Le pH à l'intérieur de la matrice augmente et devient supérieur à celui de l'espace intermembranaire. Il se crée un pH négatif. Les protons sont pompés au niveau de 3 sites

- site 1 : Complexe NADH,H<sup>+</sup> - CoQ réductase (FP1)
- site 2 : Complexe CoQH<sub>2</sub> - Cytochrome c réductase
- site 3 : Cytochrome c oxydase

Le passage des électrons à chaque site crée un  $\Delta E^{\circ}$ . Le  $\Delta G^{\circ}$  correspondant sera utilisé pour la synthèse de l'ATP. Ainsi l'oxydation de NADH,H<sup>+</sup>, dont les électrons circulent à travers les 3 sites, provoque la formation de 3 ATP; celle de FADH<sub>2</sub>, dont les électrons entrent au niveau du site 2 provoque la formation de 2 ATP. Les électrons qui entrent au niveau du site 3 permettent la formation de 1 ATP. La création d'un gradient de densité de protons par le flux des électrons à travers les 3 sites de conservation de l'énergie implique que les protéines de transport de protons fonctionnent de façon irréversible et asymétrique de telle façon que les protons puissent être pompés du côté matriciel vers le côté cytoplasmique.

## - Mécanisme de la synthèse d'ATP- Théorie de Mitchell

Les étapes sont les suivantes :

- En tout premier lieu, le transport des électrons à travers la chaîne respiratoire est nécessaire.
- La formation de l'ATP exige la création de gradient de densité de protons entre la matrice et l'espace intermembranaire. c'est le potentiel électrochimique créé qui fournit l'énergie nécessaire à la synthèse de l'ATP.
- Une fois le gradient créé, la synthèse de l'ATP est effectuée par une enzyme contenue dans des protubérances sphériques situées sur le côté matriciel de la membrane mitochondriale interne. Ces sphères sont connues sous le nom de facteur de couplage 1 ou F1. Son rôle physiologique est de catalyser la synthèse de l'ATP. Il contient l'ATPase ou l'ATP synthétase.
- A la base de F1 et constituant son pédoncule membranaire, il existe une autre unité protéique essentielle appelée Fo ou canal protonique. La liaison entre Fo et F1 est assurée par plusieurs autres protéines dont l'ensemble est le complexe Fo-F1. Le facteur Fo assure le reflux des protons de l'espace intermembranaire vers la matrice à travers la membrane interne et permet la libération de l'énergie nécessaire à la synthèse de l'ATP.

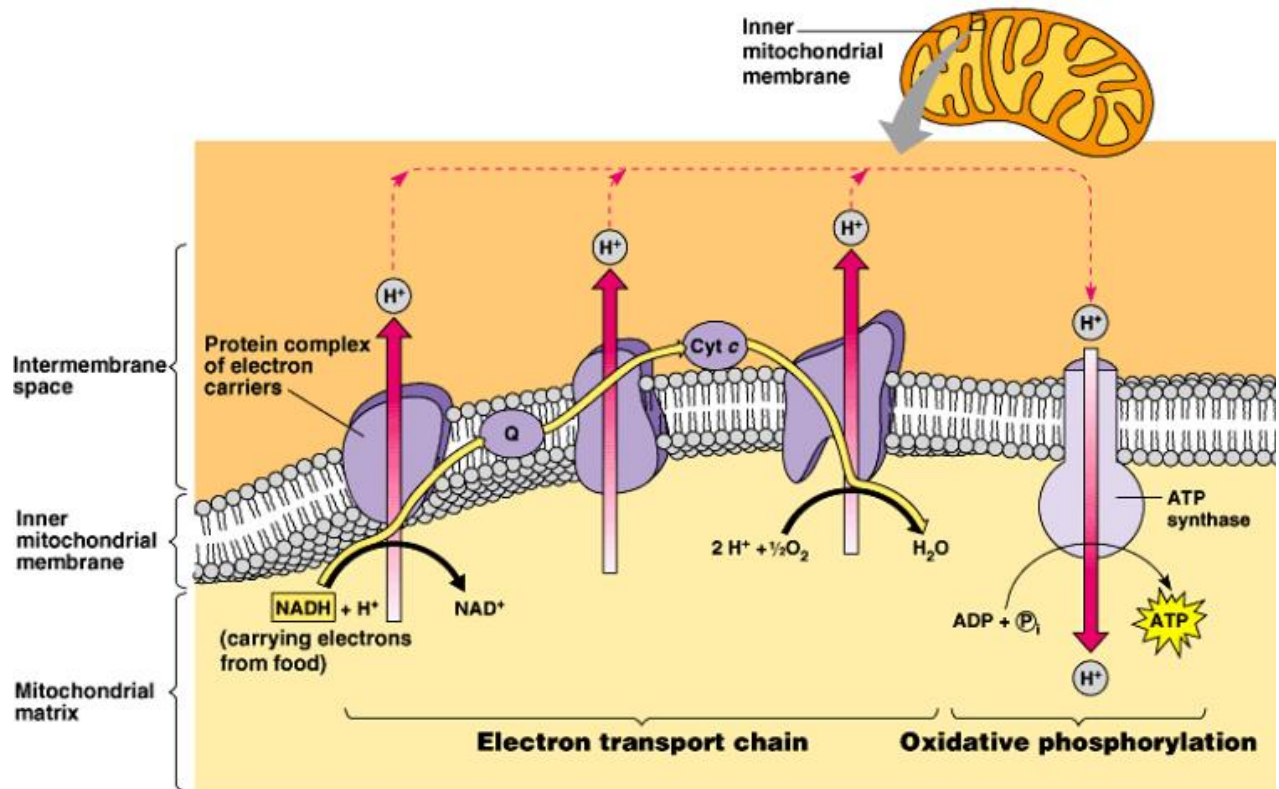


Figure 4 : Synthèse d'ATP

### - Régulation de la chaîne respiratoire mitochondriale

La régulation de la vitesse de phosphorylation oxydative par le taux d'ADP est appelée **contrôle respiratoire**. Le contrôle de la chaîne respiratoire mitochondriale dépend de la disponibilité de l'ADP. A l'état basal  $\text{ATP} \gg \text{ADP}$ . Si l'ADP augmente, augmente, la vitesse de la chaîne respiratoire mitochondriale augmente très rapidement et de façon très intense. Une inhibition du transfert d'é à l' $\text{O}_2$  bloque la synthèse d'ATP. Réciproquement, une inhibition de l'ATP synthase bloque le transfert des électrons. Normalement la chaîne respiratoire et la phosphorylation oxydative sont associées. Mais le gradient de protons formé peut être dégradé sans que les protons traversent l'ATP synthase: il n'y aura pas d'ATP produit mais seulement de la chaleur .

# Le métabolisme énergétique mitochondrial

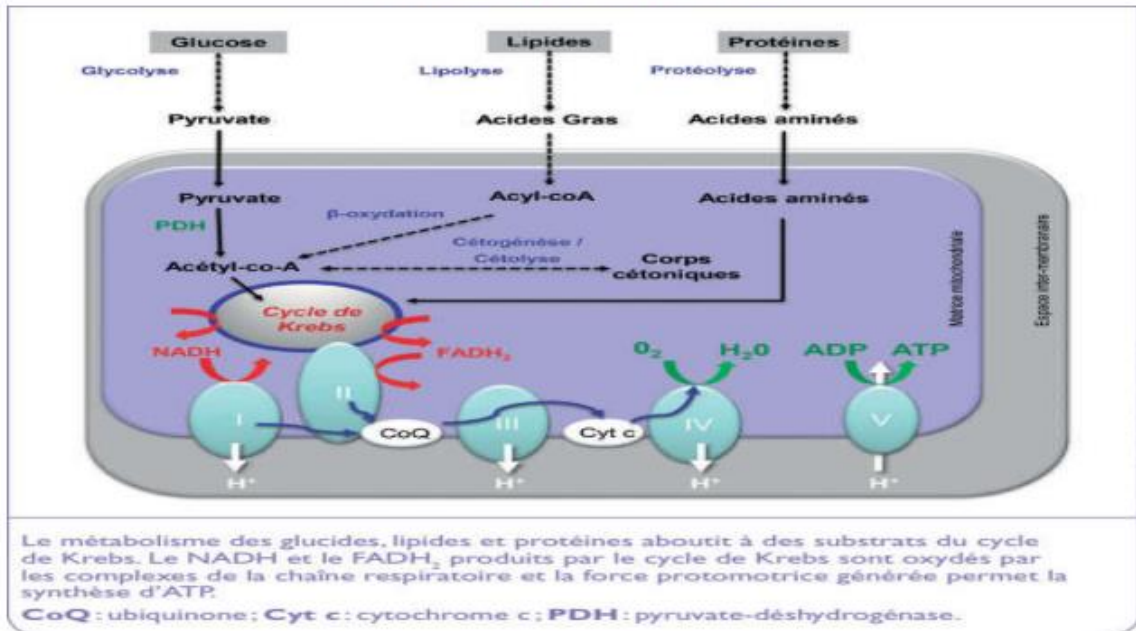


Figure 5 : Le métabolisme énergétique mitochondrial

