

LA CHAÎNE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE ET MECANISME DE TRANSFERT DES ELECTRONS

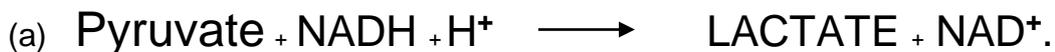
I - INTRODUCTION :

- La chaîne respiratoire mitochondriale (C R M) est localisée dans la membrane interne mitochondriale.
- Cette chaîne de transport des électrons est constituée de 3 complexes protéiques :
 - Complexe I: NADH – CoQ OXYDOREDUCTASE
 - Complexe II: CoQ –CYTOCHROME C OXYDOREDUCTASE
 - Complexe III : CYTOCHROME C OXYDASE.
- Le CoQ (ubiquinone) et le cyt C sont des transporteurs mobiles de la CRM.
- Des données récentes élargissent à 5 le nombre de complexes intervenant dans la CRM :
 - Complexe IV : SUCCINATE - CoQ – OXYDOREDUCTRASE
 - Complexe V : ATPase MITOCHONDRIALE.
- Une grande partie de l'énergie produite dans les voies cataboliques se retrouve dans le NADH et le FADH₂, elle sera convertie en ATP dans la mitochondrie, grâce à des coenzymes réduits mitochondriaux qui cèdent leurs 2 électrons à un système de transporteurs qui par une cascade de réactions d'oxydoréduction amène ces électrons jusqu'à l'accepteur final : O₂ moléculaire.
- La membrane interne est imperméable aux ions H⁺, cependant au cours de ce transfert électronique, il y a formation d'un gradient de protons de part et d'autre de cette membrane, ce qui permet la synthèse d'ATP lors d'une réaction catalysée par ATP Synthétase mitochondriale.
- La CRM et la phosphorylation oxydative de l'ATP sont donc couplées via ce gradient de protons.

II - POTENTIEL REDOX ET MODIFICATION D'ENERGIE LIBRE :

- Dans la phosphorylation oxydative (ph-ox), le nombre de transfert des électrons du NADH ou du FADH₂ est transformé en potentiel de transfert du phosphate de l'ATP.
- Le potentiel de transfert du phosphate : $\Delta G^{\circ'}$.
- « « « des électrons : $\Delta E^{\circ'}$ (potentiel redox ou de Phosphorylation)
- Le potentiel de réduction est un concept électronique.
- Un potentiel de réduction NEGATIF, signifie qu'une substance a une affinité plus faible pour les électrons que ne l'a H₂.
- Un potentiel de réduction POSITIF, signifie qu'une substance a une affinité plus élevée pour les électrons que n'en a H₂.

- EXEMPLE : réduction du pyruvate par le NADH : La modification de l'énergie libre d'une réaction d'oxydoréduction peut être calculée par la différence des potentiels de réduction des réactants :



- le potentiel de réduction du couple (NAD⁺ / NADH) = - 0.32 v
- le « « « (PYR / LACTATE) = - 0.19 v
- par convention, les potentiels de réduction font référence aux réactions partielles écrites comme étant des réductions : Oxydant + e⁻ \longrightarrow Réducteur.



-la soustraction de (b – c) donne la réaction (a) et un $\Delta E^{\circ'} = (-0.19) - (-0.32) = +0.13\text{v}$

-on calcul le $\Delta G^{\circ'}$ pour la réduction du Pyr par le NADH

-la modification d'énergie libre standard ($\Delta G^{\circ'}$) est reliée à la modification du potentiel redox ($\Delta E^{\circ'}$) par la relation :

$$\Delta G^{\circ'} = - n F \Delta E^{\circ'}$$

n : nombre d'e⁻ transféré.

F : modification d'énergie libre lorsqu'une mole d'e⁻ chute d'un potentiel de 1 v.

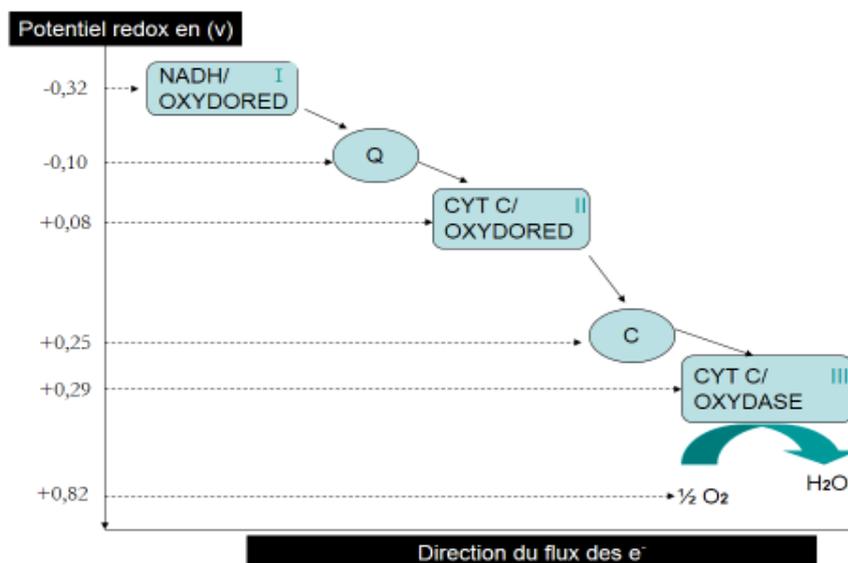
F = 23.06 K cal / v. mol $\Delta E^{\circ'}$: v $\Delta G^{\circ'}$: K cal / mole

- $\Delta G^{\circ'}$ est la quantité d'énergie libre qui peut être obtenue par mole pour une transformation, tandis que $\Delta E^{\circ'}$ est la différence de potentiel entre 2 états.

- $\Delta E^{\circ'}$ doit être multiplié par n F pour obtenir le rendement en énergie libre.

-Pour la réaction de réduction du Pyr, n = 2 : $\Delta G^{\circ'} = (-2) \cdot (23.06) \cdot (0.13) = - 6 \text{ Kcal / mole.}$

$\Delta E^{\circ'}$ (+) et $\Delta G^{\circ'}$ (-) =► **REACTION EXERGERONIQUE** dans les conditions standards.



III - LA CHAINE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE (C R M) :

A - ORGANISATION DE LA C R M :

- L'oxydation des coenzymes transporteurs d' H₂ ou d'e⁻ est pour la mitochondrie une source directe d'énergie par la phosphorylation de l'ADP, grâce à la CRM.
- Les enzymes de cette voie sont situées dans la membrane interne de la mitochondrie.

a- Complexe I : NADH-CoQ-Oxydoréductase :

- c'est le premier enzyme de cette voie métabolique.
- L'H₂ substrat de cette enzyme est apporté par le NADH puis transféré par l'enzyme vers le CoQ présent dans les lipides de la membrane.
- Il est appelé aussi **NADH-DESHYDROGENASE**, considéré comme une pompe à H⁺ (de la matrice vers l'espace inter membranaire).

b- CoQ :

- Egalement connu sous le nom d'UBIQUINONE.
- La réduction de l'ubiquinone par les e⁻ fournis par le NADH aboutie à l'ubiquinol : **QH₂**.
- QH₂ est le point d'entrée des e⁻ provenant du **FADH₂**.
- FADH₂ est formé dans le cycle de l'acide citrique au cours de l'oxydation du succinate en fumarate par la succinate déshydrogénase (DHase) faisant partie du complexe SUCCINATE- CoQ- REDUCTASE (enzyme de la CRM)
- Donc le FADH₂ nouvellement formé ne quitte pas le complexe, ses e⁻ sont transférés au CoQ pour permettre leurs entrées dans la chaîne de transporteurs des e⁻. (même cas pour les FADH₂ de la GLYCEROL – PHOSPHATE - DHase).
- Le CoQ n'est pas lié par covalence à une protéine.
- Le complexe IV SUCCINATE- CoQ -REDUCTASE et d'autres enzymes qui transfèrent le FADH₂ à CoQ ne sont pas des pompes à H⁺, à l'inverse de la NADH-CoQ-OXYDOREDUCTASE ; parce que la modification d'énergie libre est faible, en conséquence moins d'ATP est formé par l'oxydation du FADH₂ que par le NADH.

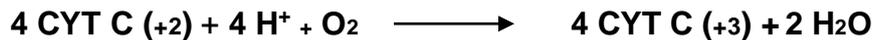
c- Complexe II : CoQ-CYTOCHROME C-OXYDOREDUCTASE

- C'est la 2^{ème} pompe à H⁺ de la CRM.
- a. Un cytochrome est une protéine héminique (Fe), assure le transport des e⁻.
- b. Le rôle du complexe II est le transfert des e⁻ de QH₂ au cytochrome C et en même temps pomper les H⁺ à travers la membrane mitochondriale interne.
- c. La cytochrome C oxydoréductase contient 2 types de cytochrome : b et c₁ ainsi qu'une protéine Fe-S. QH₂ transfère l'un de ses e⁻ vers un agrégat Fe-S dans la réductase ainsi QH₂ (ubiquinol) se transforme en QH (semi-quinone).

- d. L'autre e- restant dans la semi-quinone est transféré au cytochrome b.
 e. Cytochrome b de la réductase est un système de recyclage et d'adaptation entre QH₂ (système à 2 e-) et Fe-S (système à 1 e-).

d- Complexe III : CYTOCHROME C OXYDASE :

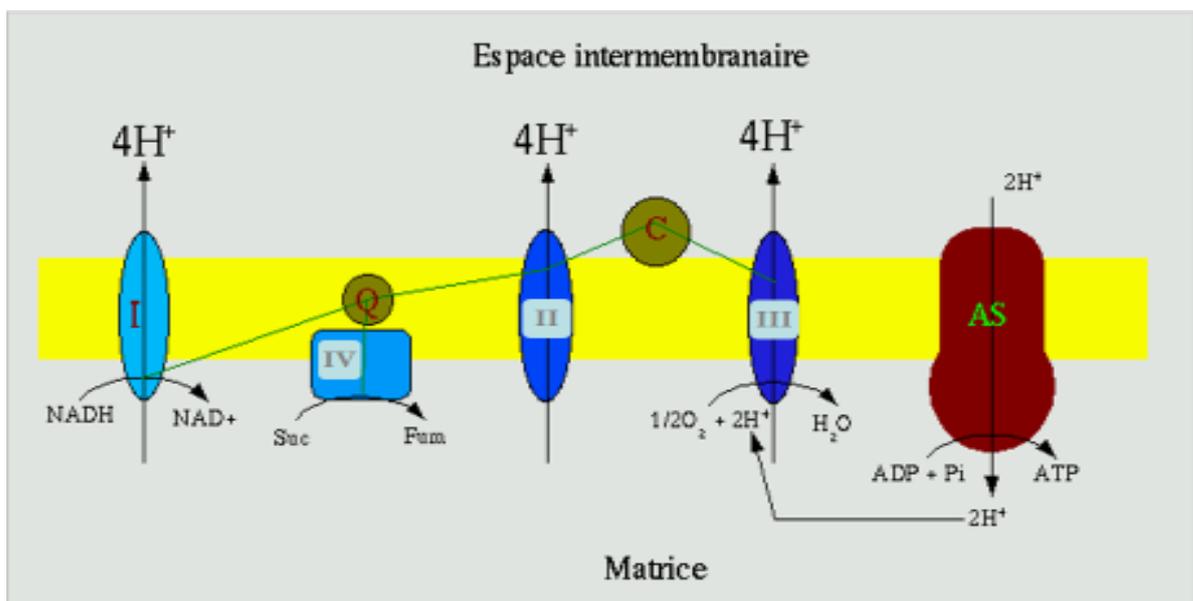
- a. C'est le dernier complexe enzymatique de pompage des H⁺ de la CRM.
 b. Catalyse le transfert des e- du cytochrome C réduit à l'O₂ moléculaire accepteur final :



- c. Quatre e- sont conduits vers l'O₂ pour le réduire en H₂O. En même temps il y a pompage de protons de la matrice vers la face cytosolique de la membrane interne.
 d. La cytochrome C oxydase contient 2 noyaux hemes identiques : a et a₃ chacun associé à un cuivre.

e- Complexe V : L'ATP ase MITOCHONDRIALE :

- Dernier enzyme de la CRM, constitué de 2 parties :
 - Une partie insérée dans la membrane interne de la mitochondrie.
 - Une tête (corpuscule de GREEN) faisant saillie dans la matrice.
- Cette tête est formée de plusieurs sous unités qui produisent l'ATP dans la mitochondrie.
- Contrairement aux enzymes de la CRM (I, II, III), elle pompe les H⁺ de l'espace intermembranaire vers la matrice ; elle récupère l'énergie que les autres enzymes de la CRM utilisent pour accumuler les H⁺ dans l'espace intermembranaire.
- Cette énergie est couplée à la réaction de phosphorylation de l'ADP par un Phosphate minéral en présence de Mg, cette réaction endergonique et consomme 7.4 K cal / mole



SCHEMA GENERAL DE LA CHAINE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE

B - EQUATIONS GLOBALES DE LA CRM :

- Le flux d'e⁻ à partir du NADH vers l'O₂ est un processus EXERGONIQUE :



- Cette énergie libre d'oxydation est utilisée pour synthétiser l'ATP :



	REACTIONS	E°' (v) Ph=7 T°=30°C	ΔE°' (v)	ATP
NADH+H ⁺ →	NAD / NADH + H ⁺	-0.32		
	FP1 / FP3H2 (flavoprotéine)	-0.12	+ 0.20	1 ATP
	CoQ ox /CoQ red	- 0.10	+ 0.02	
FADH ₂ →	Cyt b Fe ³⁺ /cyt b Fe ²⁺	+0.08	+ 0.02	
	Cyt c Fe ³⁺ / Cyt c Fe ²⁺	+0.25	+ 0.17	1 ATP
	Cyt(a+a3)Fe ³⁺ / Cyt(a+a3)Fe ²⁺	+0.29	+ 0.04	
	½ O ₂ / H ₂ O	+0.82	+ 0.53	1 ATP

C- HYPOTHESE CHIMIOSMOTIQUE: P. MITCHELL (1961):

- Elle suppose que le transfert d'e⁻ et la synthèse d'ATP étaient couplés grâce à un gradient de protons qui s'établissait à travers la membrane mitochondriale interne plutôt que par un intermédiaire covalent de haute énergie tel que : **1,3 BPG**.
- Dans la théorie chimiosmotique, le transfert d'e⁻ dans la CRM conduit à un pompage de protons de la matrice vers l'espace inter-membranaire.
- L'activité de pompage des H⁺ par les complexes I, II, III conduit à une grande différence de concentration des H⁺ : il s'établit un gradient de concentration des H⁺.
- ce gradient se manifeste par une différence de pH entre la matrice et l'espace inter membranaire. (Ce dernier étant plus acide que la matrice)
- le complexe V (ATPase Mitochondriale) laisse au contraire revenir les H⁺ de l'espace inter-membranaire vers la matrice et utilise l'énergie produite pour phosphoryler l'ADP en ATP : **c'est la théorie chimiosmotique ou force promotrice**

- Ensuite interviennent 2 protéines : ATP-Translocase et la Porine pour permettre au coenzyme ATP/ADP de passer à travers les membranes.

IV- REGULATION DE LA PHOSPHORYLATION OXYDATIVE :

Transfert des électrons et phosphorylation de l'ADP en ATP sont normalement étroitement couplés, le transfert des électrons dépendant de la synthèse concurrente d'ATP. Dans les conditions normales, le retour des protons de l'espace intermembranaire vers la matrice est accompli à travers l'action de l'ATP synthase, ainsi, transfert des électrons et synthèse de l'ATP ont lieu seulement si l'ADP est disponible comme substrat de la phosphorylation oxydative.

Les deux processus sont moins actifs lorsque les besoins énergétiques de la cellule diminuent (ratio ATP/ADP élevé).

L'inhibition du transfert des électrons entraîne une augmentation du rapport $\text{NADH,H}^+ / \text{NAD}^+$, avec en conséquence l'inhibition du cycle de Krebs et de la β -oxydation des acides gras.

V- ANOMALIES DE FONCTIONNEMENT DE LA CHAINE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE :

A- LES DEFICITS GENETIQUES :

Plusieurs maladies dégénératives résultent de mutations de gènes codant pour les composants de la CRM. Certaines de ces mutations touchent l'ADN nucléaire, d'autres l'ADN mitochondrial qui code pour 13 sur environ 1000 protéines composant la mitochondrie et incluant les sous-unités composant les complexes I, III, IV et V. Ce sont des mutations ponctuelles ou des délétions de gènes mitochondriaux.

Les premières manifestations cliniques de ces maladies sont neurologiques, cardiaques et musculaires, conséquence de la dépendance de ces organes de la synthèse mitochondriale de l'ATP pour le maintien de leurs fonctions.

B- LES INHIBITEURS DE LA CHAINE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE :

Ce sont des substances hautement toxiques, l'inhibition peut s'opérer à différents niveaux : Complexe I, III, IV, V et ATP/ADP translocase. L'interaction avec l'inhibiteur est basée sur la similarité de structure de l'inhibiteur avec un coenzyme ou le substrat du complexe (Tableau II).

Tableau : Sites d'inhibition et inhibiteurs de la CRM.

SITE D'INHIBITION	EXEMPLES D'INHIBITEURS
NADH COQ OXYDOREDUCTASE	Piericidine A, Amytal, Rotenone
COQH ₂ CYT C OXYDOREDUCTASE	Antimycine A, Myxothiazol, Dimercaprol
CYTOCHROME C OXYDASE	CN ⁻ , CO CN ⁻ (cyanure), CO (monoxyde de carbone)
ATP SYNTHASE	Oligomycine
ATP/ADP TRANSLOCASE	Atractyloside

C- LES AGENTS DECOUPLANTS :

Ce sont des équivalents toxicologiques, l'agent découplant le bien connu est le 2,4 Dinitrophénol, brièvement utilisé au cours des années 30 comme agent amaigrissant avant d'être rapidement retiré du marché. Un autre agent découplant bien connu est l'arséniate.

D- PATHOLOGIES THYROÏDIENNES :

L'une des fonctions majeures des hormones thyroïdiennes est la régulation du métabolisme énergétique. La thyroxine stimule la synthèse de plusieurs protéines de la CRM dont : cytochrome c oxydase, ATP synthase, ATP/ADP translocase, avec en conséquence une augmentation de la capacité de la synthèse de l'ATP.

Au cours de l'hyperthyroïdie, il y a une augmentation de la dissipation de l'énergie sous forme de chaleur (découplage) ; alors qu'au cours de l'hypothyroïdie, il y a une diminution de la vitesse maximale de la synthèse de l'ATP.

VI-CONCLUSION :

La Chaîne respiratoire mitochondriale est un ensemble physique et fonctionnel localisé dans la membrane interne des mitochondries. Elle produit de l'eau et de l'ATP selon un processus couplé constitué de deux sous-ensembles distincts ayant chacun une fonction propre : la chaîne d'oxydoréduction produisant de l'H₂O (respiration cellulaire) et la phosphorylation de l'ADP en ATP réalisée grâce à l'énergie produite graduellement par la chaîne d'oxydoréduction.