

Les Mitochondries

1-La mitochondrie composée de quatre compartiments :

- ✓ **La membrane Plasmique :**
(50--60% protéines, 50-50% lipides). Riche en porines (passage passif de petites molécules)
- ✓ **Espace intermembranaire :** Contient des protons (rôle dans les OXPHOS), des molécules de cytochrome (OXPHOS, apoptose)
- ✓ **Membrane interne :** bicouche lipidique déférente du mb externe (80% protéines, 20% lipides), riche en cardiolipines.
- ✓ **Matrice : AD mt,** composants nécessaires pour la transcription et traduction (ARNt, ARNm, mitoribosomes), nombreux complexes enzymétiques (beta--oxydation des acides gras, cycle de Krebs-(Riche en transporteurs (transport actif) et en complexes protéiques enzymatiques (chaine respiratoire).

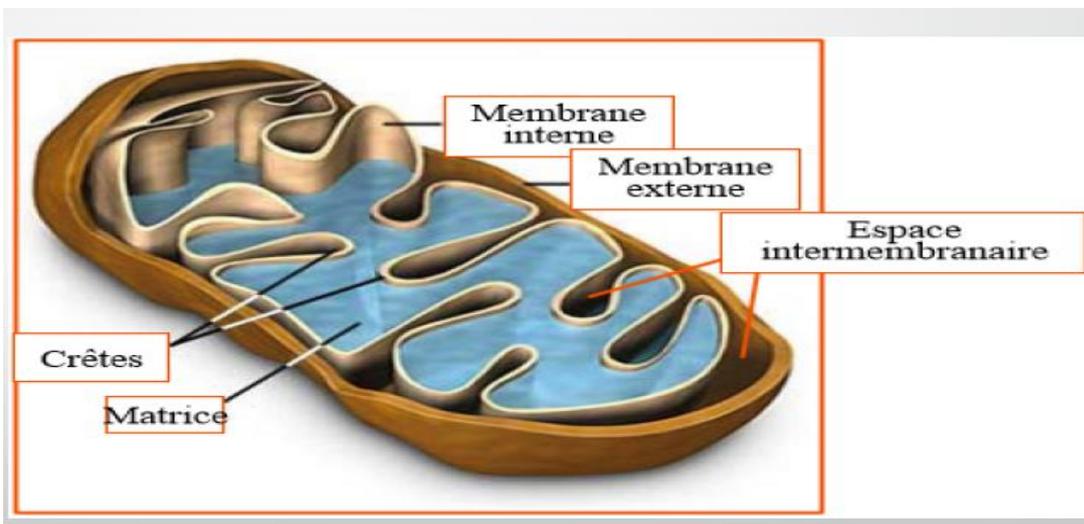


Figure. 1- L'ultra structure de la mitochondrie.

2-Rôle physiologique :

Fonctions : centrale énergétique de la cellule responsable de la production d'énergie sous forme d'ATP (Adénosine triphosphate)

2.1-Rôle bioénergétique (oxydation respiratoire)

La récupération (établissement) par les de l'enregie ne concerne des molécules organiques surtout le glucose le fait au cours deux phénomène

**La glycolyse : au niveau de hayloplasme :

Glucose ----- 2 acide pyruviques (anaérobie)

** La respiration :

Au niveau de la mitochondrie : on peut déterminer deux phases :

^{er}
***1 phase** (sans O₂ cycle de Krebs ou niveau de la matrice) : (acide pyruvique -----ATP)

^{me}
***2 phase** : chaine respiratoire sur la membrane interne de la mitochondrie :

- Exige de transport d'électron

CHAPITRE: LES MITOCHONDRIES ET LA RESPIRATION CELLULAIRE

- La translocation des protons.
- phosphorylation de l'ADP et synthèse de ATP (phosphorylation – oxydation).

2-Production de précurseurs diverses biosynthèse :

Le cycle de Krebs et aussi une source de précurseur qui sont utilisées pour diverses biosynthèses ex : acide oxaloacétique de la néoglucogénèse au de la biosynthèse des acides gras.

3-Synthèse de protéines :

Elles sont réalisées par les mitochondries par les mitoribosomes selon des mécanismes semblables à ceux de la synthèse protéique effectuées par les ribosomes des procaryotes .essentiellement cette synthèse protéique concernant les constituants protéiques de la membrane interne de la mitochondrie qui on représente de 5 à 10% des protéines mitochondriales sans qualitativement essentielle puis qu'il la chaîne respiratoire et l'ATPase.

4-Echange entre la mitochondrie et le hyaloplasme

Les oxydations respiratoires et la synthèse des protéines les productions du précurseur pour les biosynthèses les peuvent effectuées que dans la mitochondrie que si les échanges se font .entre la matrice de la mitochondrie (stroma) et le hyaloplasme

Hyaloplasme ----- vers----- stroma (matrice)

- 1-combustible qui est oxydé en CO₂ et H₂O
- 2-L'ADP qui est phosphorylé en ATP.
- 3-L'acide aminé qui sont assemblés en protéines par les mito-ribosomes.

Stroma-----vers-----Hyaloplasme

- 1- Les intermédiaires de cycle de krébs.
- 2- l'ATP dont l'hydrolyse libère de l'énergie nécessaire aux activités cellulaires.

La glycolyse anaérobie

La glycolyse anaérobie est une chaîne métabolique qui permet à une cellule d'extraire de l'énergie directement du glucose. Cette chaîne, bien que peu rentable, est d'une importance fondamentale en biologie. Universelle, elle est partagée par tous les êtres vivants, des bactéries les plus primitives à l'homme. Les protéines qui les constituent sont les mêmes, les modes de régulation aussi. Cette chaîne doit être aussi ancienne que la vie elle-même et elle constitue certainement le plus ancien mode d'obtention de l'énergie encore existant aujourd'hui. Du fait même de son ancienneté, et en dépit du peu d'énergie qu'elle peut extraire du glucose comparé à d'autres voies métaboliques, elle est d'une efficacité incroyable en raison de son optimisation qui la conduit à une vitesse extrême, pouvant produire bien plus d'énergie par unité de temps que toute autre méthode. C'est par exemple elle qui alimente la contraction musculaire en cas d'effort intense. Toutefois, son importance va beaucoup plus loin. Son ancienneté l'a placé à une position clef dans le métabolisme cellulaire.

En effet de nombreuses voies métaboliques se greffent dessus, c'est-à-dire que le point de départ ou d'arrivée de certaines est un des métabolites de la chaîne. C'est par exemple le glycogène et l'amidon qui sont synthétisés à partir du glucose-6-phosphate (G6P), le

second métabolite de la chaîne, de même que la voie des pentoses phosphate à l'origine des pentoses des acides nucléiques partage plusieurs métabolites avec cette chaîne et ne peut exister que grâce à elle. Les deux plus fréquentes sont toutefois celles qui se greffent sur le dernier métabolite de la chaîne, le pyruvate, qui sont les fermentations et le cycle de Krebs. Le bilan brut de la chaîne, à partir d'une molécule de glucose, est :



L'énergie est donc obtenue sous deux formes : **de l'ATP et du NADH.**

Ces deux produits interviennent dans différents types de réactions cellulaires, l'ATP apportant l'énergie des réactions endothermiques (endothermique/exothermique : s'accompagnant d'une absorption/d'un dégagement de chaleur) et le NADH, molécule transporteur d'électrons, pour les réactions d'oxydoréduction. Le sou produit final, l'acide pyruvique comporte encore beaucoup d'énergie. Toutefois la cellule ne sait pas l'extraire directement, les plus simple choisiront alors de s'en débarrasser dans les réactions de fermentation anaérobies, le rendement n'est alors que de 2% de la totalité de l'énergie du glucose.

Un certain nombre de cellules ont cependant développé des moyens de récupérer la totalité de cette énergie disponible en la catabolisant dans le cycle de Krebs puis la chaîne respiratoire, voies complexes n'existant que dans quelques cellules évoluées utilisant l'oxygène ; le rendement monte alors à presque 40%, soit près de 20 fois plus que précédemment. Malgré la simplicité de la formule brute, la voie est plus complexe, la cellule ne procède pas en une étape, mais en une dizaine dont seules les dernières produisent de l'énergie (4 ATP), les premières en consomment au contraire (2 ATP). Comme plus d'énergie est produite que consommée, le bilan est positif.

Les Réactions de la voie

Chez toutes les cellules vivantes, cette voie s'effectue en totalité **dans le cytoplasme**. La première étape de cette voie est, juste après l'entrée du glucose dans la cellule, la phosphorylation de la molécule en Glucose-6-Phosphate par **l'héxokinase**. Le principal but de cette opération est d'empêcher le glucose de ressortir. En effet, le G6P ne peut pas sortir de la cellule, le transporteur membranaire du glucose pourra donc continuer à en faire entrer et celui s'accumulera dans le cytoplasme. Par ailleurs le G6P est le point de départ de la glycolyse mais aussi de la synthèse de l'amidon, du glycogène, de la cellulose et de la chitine. Il est donc au cœur de multiples voies métaboliques. Ensuite, par l'intermédiaire d'une phosphofructoisomérase et d'une phosphofructokinase, le G6P va être converti en fructose-6-P et en fructose-1,6 biphosphate. Sous l'action d'une aldolase, le fructose-1,6-P va être clivé en deux trioses, l'aldéhyde-3-phosphoglycérique (3PG) et la dihydroxyacétone phosphate (DHAP). Seul le 3PG intervient dans la suite des réactions, le DHAP est donc tout d'abord isomérisé en 3PG par une triosephosphate isomérase. À partir de là, il ne faut pas oublier que pour chaque molécule de glucose de départ, les réactions suivantes se produisent en double. Jusque-là, la voie a consommé de l'énergie, à partir de maintenant, elle va en produire. Tout d'abord une oxydation du 3PG en présence de NAD^+ et de phosphate va donner sous l'action de la glycéraldéhyde-phosphate deshydrogénase, du 1,3-biphosphoglycérate.

Cette réaction très exergonique va produire un NADH et le triose est maintenant bi-phosphaté, le second phosphate est étant réactif. Une première desphosphorylation par la phosphoglycérate kinase va donner du 3-phosphoglycérate (PGA) et convertir une molécule d'ADP en ATP. Une isomérisation par une phosphoglycérate mutase et une déshydratation par une émolase va donner successivement du 2-phosphoglycérate (2-PGA) et du phosphoenol pyruvate (PEP), ce qui amène le phosphate restant dans un état très réactif.

Une deuxième déphosphorylation par la **pyruvate kinase** va permettre de récupérer l'énergie du phosphate sous forme d'ATP et donner le produit final de la voie, le pyruvate. Les réactions terminales À partir du pyruvate, plusieurs types de réactions vont pouvoir se produire. Les premières sont les fermentations, qui aboutissent à l'alcool ou à l'acide lactique, ne produisent pas d'avantage d'énergie, mais de plus elles consomment le NADH produit, réduisant le bilan global de la réaction. Les principaux inconvénients des fermentations, outre leur faible rendement, est la toxicité des produits finaux. L'acide lactique entraîne une acidification du cytoplasme qui devra être compensé et l'alcool est toxique par lui-même. La fermentation alcoolique est plutôt le fait des microorganismes alors que la lactique se produit chez les animaux. L'acide lactique produit par cette fermentation est responsable de la fatigue musculaire quand son alimentation en oxygène devient insuffisante pour l'effort fourni et qu'il ne peut plus utiliser la voie aérobie.

Chez les végétaux, c'est également la fermentation alcoolique qui se produit, toutefois, en cas d'hypoxie, ils commencent par la voie de l'acide lactique qui acidifie le cytoplasme. Cette acidification est responsable d'une part de l'inhibition de la voie lactique et de l'activation de la voie alcoolique. Le bilan de la fermentation alcoolique est : $\text{CH}_3\text{CO COOH} \rightarrow \text{CH}_3\text{CHO} + \text{CO}_2$ $\text{CH}_3\text{CHO} + 2\text{NADH} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$

Celui de la fermentation lactique est le suivant : $\text{CH}_3\text{CO COOH} + 2\text{NADH} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{CH}_3\text{CHOH COOH} + 2 \text{NAD}^+$

Quant au cycle de Krebs, qui est la voie de dégradation du pyruvate chez les organismes aérobies. Le cycle de Krebs; découvert en 1937 par le biochimiste anglais du même nom est une chaîne de réactions chimiques qui prend la suite de la glycolyse anaérobie. Toutefois, alors que la glycolyse est universellement répandue, ce cycle n'existe que chez les organismes aérobies, c'est à dire qui respirent de l'oxygène. Pour cette raison, il est quelquefois improprement appelé cycle respiratoire. Ce n'est toutefois pas à ce stade qu'a lieu la véritable respiration cellulaire mais au suivant au sein de la chaîne respiratoire membranaire. Son second nom de cycle des acides tricarboxylique vient de ce que deux des premiers substrats de cette chaîne, le citrate et l'isocitrate sont des acides portant trois groupements COOH. La formule globale de ce cycle est : $\text{CH}_3\text{-CO-COOH} + 3 \text{H}_2\text{O} \rightarrow 3 \text{CO}_2 + 10 \text{H}$ L'énergie libérée est stockée sous forme de NADH, de FADH₂ et d'ATP. Si fait le bilan avec la glycolyse qui précède, on a la formule globale : $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \rightarrow 6 \text{CO}_2 + 12\text{H}$ Par rapport à la réaction d'oxydation totale du glucose : $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6 \text{O}_2 \rightarrow 6 \text{CO}_2 + 6 \text{H}_2\text{O}$ On voit que l'oxydation n'est pas complète : les hydrogènes sont encore à l'état réduit.

Cette étape aura lieu lors de la phase suivante la synthèse d'ATP dans la chaîne respiratoire. Le cycle de Krebs ou cycle des acides tricarboxyliques est un cycle enzymatique. Cela signifie que le premier substrat de cette chaîne est également le

dernier. Ici l'**oxaloacétate** réagit avec l'acétyl-coenzyme A pour donner du **citrate** qui sera dégradé par étapes successives en oxaloacétate et en CO₂. L'oxaloacétate est donc disponible pour effectuer un nouveau tour du cycle avec un nouveau coenzyme A.

Le cycle de Krebs

Chez les procaryotes, ce cycle se déroule dans le **cytoplasme**.

Chez les eucaryotes, il se déroule dans la matrice des **mitochondries** (ce qui signifie que les eucaryotes sans mitochondrie ne peuvent pas respirer). Le pyruvate produit par la glycolyse dans le cytoplasme peut toutefois pénétrer librement dans la mitochondrie, les deux membranes lui étant totalement perméables. Une fois dans la mitochondrie, les choses se passent exactement comme chez les procaryotes. Le premier substrat du cycle de Krebs n'est pas le pyruvate mais l'acétyl coenzyme A. La première étape consiste donc à transformer le **pyruvate** en **acétyl coenzyme A** par l'intermédiaire du pyruvate déshydrogénase, gros complexe enzymatique pouvant contenir jusqu'à soixante sous unité chez E. Coli. Au cours de cette réaction, un CO₂ est dégagé et un NAD⁺ est réduit sous forme de NADH + H⁺. Le produit obtenu est formé d'un radical acétyl relié au coenzyme A par l'intermédiaire d'une liaison thiol à haute énergie. C'est cette molécule qui va entrer dans le cycle de Krebs.

Dans un premier temps, l'**acétyl coenzyme A** réagit avec l'**oxaloacétate** pour donner du **citrate**, grâce à la citrate synthétase. L'énergie nécessaire à cette réaction est fournie par le clivage de la liaison avec le coenzyme A.

- Le citrate va ensuite être transformé en isocitrate par l'aconitase.
- L'isocitrate va être décarboxylé puis oxydé pour donner l'alpha-cétoglutarate avec réduction d'un autre NAD⁺ en NADH + H⁺.
- Il va à son tour subir une décarboxylation dont l'énergie va servir à réduire un autre NAD⁺ et greffer un coenzyme A à la molécule pour produire le **succinyl coenzyme A**, par l'action de l'alpha cétoglutarate déshydrogénase. A ce stade, tous les CO₂ du pyruvate de départ ont été dégagé, mais l'énergie est encore en partie stocké dans le succinyl coenzyme A.
- La libération du coenzyme A pour produire le succinate va dégager de l'énergie qui va permettre de produire une molécule d'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique.
- Le succinate va alors subir une déshydrogénation par la succinate déshydrogénase pour produire du **Fumarate**, les deux hydrogène étant récupéré par le FAD pour donner du FADH₂. Cette enzyme présente une particularité par rapport aux autres du cycle, elle est intégrée à la membrane mitochondriale interne et fait partie de la chaîne respiratoire.
- Le fumarate va être hydraté en **Malate** par la fumarate déshydrogénase.
- Le malate va ensuite être oxydé en Oxaloacétate avec réduction d'un autre NAD⁺ par la malate déshydrogénase. L'oxaloacétate, le substrat de départ est ainsi régénéré et prêt pour un nouveau cycle.

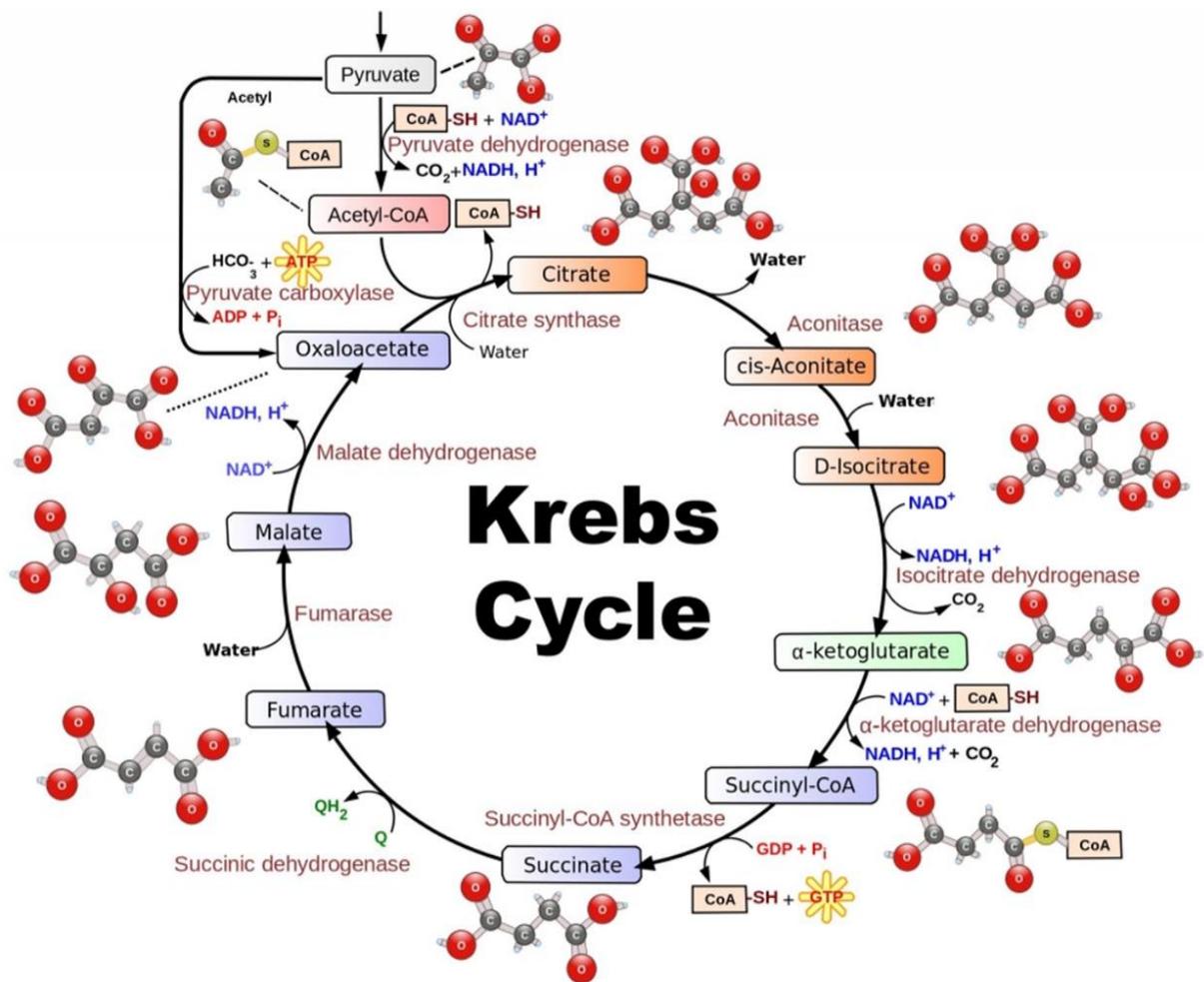


Figure 2 : Le cycle de krebs

Le bilan global du cycle est donc :

$\text{CH}_3\text{-CO-COOH} + 4 \text{NAD}^+ + \text{FAD} + \text{ADP} + \text{P}_i + 2 \text{H}_2\text{O} \implies 3 \text{CO}_2 + 4 \text{NADH} + 4 \text{H}^+ + \text{FADH}_2 + \text{ATP}$. Pour une molécule de glucose de départ, il faut multiplier ces valeurs par deux. Le cycle de Krebs produit donc 2 ATP, plus les deux de la glycolyse, cela fait 4 ATP. Les 4 NADH contiennent également de l'énergie qui sera transformée en 3 ATP chacun lors de l'étape suivante (soit 24 ATP) et le FADH₂ capable d'en produire 2 (4 au total). C'est donc un total de 32 ATP produit. Il ne faut pas oublier non plus les deux NADH produit lors de la glycolyse anaérobie et qui ne sont pas consommés ici (contrairement à ce qui se passe dans la fermentation). Chez les eucaryotes, ils sont produits dans le cytosol et leur entrée dans la mitochondrie consomme 1 ATP, il n'en produise que 4, soit un total final de 36 ATP, ce qui représente 37% de l'énergie stockée dans une molécule de glucose récupérée, ce qui est très nettement supérieur au rendement des fermentations (2%). Chez les procaryotes, les réactions se produisant toutes dans le cytoplasme, le coût de l'entrée dans la mitochondrie n'existe plus et la production est de 38 ATP, le rendement est légèrement supérieur (39%).

La chaîne respiratoire :

La chaîne respiratoire est un ensemble de quatre complexes protéiques inclus dans la membrane interne des mitochondries ou la membrane plasmique des bactéries aérobies, auxquels sont associés deux cofacteurs qui assurent l'interface entre les complexes. La chaîne respiratoire ne va pas directement fabriquer de l'ATP, mais récupérer l'énergie stockées dans la NADH et la FADH₂ pour créer un gradient de proton. C'est ce gradient de proton qui va fournir l'énergie nécessaire à la synthèse d'ATP. Le premier complexe va oxyder le NADH + H⁺, et ainsi se réduire, ce qui revient à prendre deux électrons au cofacteur. L'énergie de cette oxydoréduction va permettre d'éjecter quatre protons hors de la matrice mitochondriale. Le complexe I va ensuite retrouver son état d'oxydation antérieur en transmettant l'électron au coenzyme Q ou ubiquinone. Le second complexe va agir oxyder le FADH₂ en FAD. En réalité, le FAD est interne au complexe. Le complexe va en fait oxyder le succinate en fumarate, (réaction du cycle de Krebs) les électrons récupérés servant à réduire le FAD en FADH₂.

Le second complexe est commun au cycle de Krebs et à la chaîne respiratoire. Comme pour le complexe I, le complexe II retrouve son état antérieur en réduisant l'ubiquinone. Après l'action du complexe I ou du complexe II, on a donc une molécule d'ubiquinone réduite, c'est-à-dire contenant deux électrons. Il va transporter ces électrons à travers la membrane jusqu'au complexe III qu'il va réduire. Ce complexe va se réoxyder en transmettant les électrons au cytochrome C. Cette réoxydation va fournir l'énergie nécessaire pour éjecter quatre protons hors de la matrice mitochondriale. Le cytochrome C va transporter les électrons jusqu'au complexe IV, le dernier de la chaîne qu'il va réduire à son tour. L'oxydant qui va permettre au complexe IV de retrouver son état antérieur et d'éjecter quatre protons est l'oxygène. L'oxygène réduit va former, avec des protons de la matrice, une molécule d'eau, ce qui va encore augmenter le gradient de proton. Au total, la chaîne respiratoire aura expulsé 12 protons, si elle est alimentée en NADH et 8 avec le succinate, ce qui fait 56 protons pour chaque cycle de Krebs. La synthèse d'ATP. Le fonctionnement de la chaîne respiratoire a permis la création d'un gradient de pH entre la matrice mitochondriale et l'espace intermembranaires des mitochondries. Mais il n'y a pas encore eu de synthèse d'ATP. Cette synthèse va être effectuée par une autre protéine membranaire, l'ATP synthétase. L'ATP synthétase est semblable à une pompe ionique chargée de réguler les flux d'ions de part et d'autre de la membrane. En fonctionnement normal, elle expulserait deux ions H⁺ pour chaque molécule d'ATP hydrolysée. Toutefois, le gradient électrochimique des ions H⁺ est tel que la pompe fonctionne à l'envers : l'entrée de deux ions H⁺ assure la synthèse d'une molécule d'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique. Les transporteurs ou pompes. Les transporteurs se différencient des canaux par le fait que ce n'est plus le gradient électrochimique des molécules qui assure le mouvement ionique mais le couplage du transport à une réaction enzymatique exergonique, comme l'hydrolyse de l'ATP. Le mouvement de la molécule devient donc unidirectionnel et même se produire contre le gradient électrochimique. Le transporteur le plus connu est la pompe Na/K qui expulse trois ions sodium et fait entrer deux ions potassium pour chaque molécule d'ATP hydrolysée.

Ce transporteur est très important dans la cellule car il assure la création et le maintien du gradient électrochimique membranaire et est indirectement à l'origine de la plupart des mouvements transmembranaires. Si cette pompe s'arrête, le gradient électrochimique disparaît et les mouvements ioniques s'arrêtent de part et d'autre de la membrane

plasmique. D'autres transporteurs très important dans la cellule sont ceux qui expulsent le calcium du cytoplasme et maintiennent une concentration très basse de l'ordre de la nanomolaire. Cette concentration très basse sera exploitée par la cellule, le calcium est utilisé par de nombreux récepteurs comme signal pour prévenir la cellule de la présence de sa molécule activatrice (hormone en général) sur son site actif. Une curiosité est l'ATP synthase à protons. Cette molécule présente dans la membrane interne des mitochondries, la membrane des thylacoides et la membrane plasmique des bactéries aérobies. C'est un transporteur qui pour chaque molécule d'ATP hydrolysée peut expulser deux ions hydrogène à travers la membrane.

Toutefois, le gradient électrochimique de l'hydrogène est tel que ce canal va fonctionner à l'envers, les ions hydrogène vont transiter en sens inverse par rapport au sens habituel et l'ATPase va synthétiser de l'ATP au lieu de l'hydrolyser. C'est cette pompe qui est responsable de la production d'ATP résultant de la respiration cellulaire.