



Université Paris-VI

Respiration Mitochondriale

Objectifs au cours de

Révisions Biochimie PCEM2

Révisions Biochimie Métabolique

2004 - 2005

Pr. A. Raisonnier (raisonni@ccr.jussieu.fr)

Mise à jour : 25 novembre 2004

Relecture : Pr. A. Raisonnier

Plan du cours

3 **Plan du cours**

7 **Objectifs**

9 **Partie I : Les coenzymes transporteurs d'énergie**

11 **Chapitre 1 : Le coenzyme ATP/ADP**

12 1.1 Adénosine TriPhosphate

13 1.2 ATP → ADP

14 1.3 ATP → AMP

15 1.4 Pyrophosphatase

16 1.5 Rôles de l'ATP

17 1.6 Exemple d'ATP donneur de phosphate et d'énergie : l'hexokinase

18 1.7 Exemple d'ATP donneur de phosphate et d'énergie : la myokinase

19 1.8 Exemple d'ATP donneur d'AMP et d'énergie : l'acyl thiokinase

21 **Chapitre 2 : Le coenzyme GTP/GDP**

22 2.1 Guanosine Tri Phosphate

23 2.2 Rôles du GTP

24 2.3 Exemple de GTP transporteur d'énergie : la succinyl thiokinase

25 **Chapitre 3 : Réactions couplées par transfert de phosphate**

26 3.1 Réaction couplée

27 3.2 Créatine PhosphoKinase

28 3.3 Phosphoglycérate kinase

29 3.4 Pyruvate kinase

30 3.5 Succinyl thiokinase

31 3.6 Myokinase (adénylate kinase)

33 **Partie II : Les oxydations**

35 **Chapitre 4 : Couples d'oxydoréduction**

36 4.1 Oxydoréductions minérales

37 4.2 Potentiel standard = E'0

38	4.3	Réaction couplée
39	4.4	Réaction d'oxydoréduction couplée
40	4.5	Energie d'oxydation

41 **Chapitre 5 : Exemples de couples d'oxydoréduction**

42	5.1	Acétaldéhyde/Acétate
43	5.2	Eau/Oxygène
44	5.3	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
45	5.4	NADH/NAD ⁺
46	5.5	Spectre UV du NAD ⁺ /NADH
47	5.6	Exemple de NAD transporteur d'hydrogène : l'alcool déshydrogénase
48	5.7	Exemple de NAD transporteur d'hydrogène : la malate déshydrogénase
49	5.8	Motif Rossmann
50	5.9	Flavine MonoNucléotide
51	5.10	Flavine Adénine Dinucléotide
52	5.11	Flavine réduite/Flavine
53	5.12	Flavine liée
54	5.13	Flavoprotéines
55	5.14	Coenzyme Q10 = Ubiquinone 50
56	5.15	Ubiquinol/Ubiquinone
57	5.16	Cytochrome c
58	5.17	Hème
59	5.18	Cytochromes

61 **Partie III : La chaîne respiratoire mitochondriale**

63 **Chapitre 6 : Chaîne Respiratoire Mitochondriale = CRM**

64	6.1	Complexe I
65	6.2	NADH-CoQ oxydoréductase (complexe I)
66	6.3	Complexe III
67	6.4	CoQ-cyt c oxydoréductase (complexe III)
68	6.5	Complexe IV
69	6.6	Cytochrome oxydase (complexe IV)
70	6.7	Complexe F0-F1
71	6.8	ATPase mitochondriale (complexe F0-F1)
72	6.9	Complexe II
73	6.10	Succinate déshydrogénase (complexe II)
74	6.11	ATP/ADP translocase
75	6.12	Réactions des cinq complexes

77 **Chapitre 7 : Bilans et schémas généraux de la CRM**

- 78 7.1 Mitochondrie
- 79 7.2 Chaîne Respiratoire Mitochondriale (schéma général)
- 81 7.3 Membrane interne
- 82 7.4 Régulation par l'ADP
- 84 7.5 Chaîne respiratoire mitochondriale (définition)
- 85 7.6 Oxydation du NADH (bilan)
- 86 7.7 Oxydation du succinate (bilan)
- 87 7.8 Oxydation phosphorylante du NADH (bilan)
- 88 7.9 Oxydation phosphorylante du succinate (bilan)

89 **Chapitre 8 : Inhibiteurs et découplants de la CRM**

- 90 8.1 Effecteur
- 91 8.2 Inhibiteurs de la chaîne respiratoire mitochondriale
- 92 8.3 Exemple d'inhibiteur de la CRM : l'antimycine
- 93 8.4 Exemple d'inhibiteur de la CRM : la roténone
- 94 8.5 Exemple d'inhibiteur de la CRM : le malonate
- 95 8.6 Exemple d'inhibiteur de la CRM : le cyanure
- 96 8.7 Exemple d'inhibiteur de la CRM : l'oligomycine
- 97 8.8 Exemple d'inhibiteur de la CRM : l'atractylate
- 98 8.9 Exemple d'inhibiteur de la CRM : le bongkrékate
- 99 8.10 Découplant
- 100 8.11 Découplants de la chaîne respiratoire mitochondriale
- 101 8.12 Exemple de découplant de la CRM : le 2,4-DiNitroPhénol
- 102 8.13 Exemple de découplant de la CRM : l'arséniate
- 103 8.14 Protéines découplantes

105 **Chapitre 9 : Théorie chimio-osmotique (Mitchell)**

- 106 9.1 Gradient chimio-osmotique
- 107 9.2 Niveaux d'énergie de la chaîne (I)
- 109 9.3 Niveaux d'énergie de la chaîne (II)

111 **Partie IV : Navettes mitochondriales**

113 **Chapitre 10 : La navette malate/aspartate**

- 114 10.1 Malate déshydrogénase
- 115 10.2 Aspartate aminotransférase = ASAT
- 116 10.3 Navette malate-aspartate (schéma général)

119	Chapitre 11 : La navette du glycérophosphate
120	11.1 Glycérophosphate déshydrogénase cytoplasmique
121	11.2 Glycérophosphate déshydrogénase mitochondriale
122	11.3 Navette du glycérophosphate (schéma général)

Objectifs

- Connaître¹ la structure (corps constitutifs et détail de la partie active), l'origine biologique, le rôle vis-à-vis des enzymes des coenzymes suivants dont les fonctions seront évoquées dans la suite du cours : ATP, GTP, NAD, Flavines, Ubiquinone, Cytochromes.
- Montrer le mécanisme², les conditions chimiques et biologiques, le rôle des réactions de synthèse de l'ATP par transfert direct de phosphate : créatine phosphate kinase, phosphoglycérate kinase, pyruvate kinase et succinyl thiokinase.
- Donner des exemples³ de couples d'oxydo-réduction cellulaires. Montrer le mécanisme de la réaction enzymatique d'oxydo-réduction. Définir⁴ les conditions de son équilibre, le potentiel d'oxydo-réduction des couples impliqués et la valeur énergétique du transfert d'électrons.
- Connaître les cinq complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire mitochondriale (localisation, structure, réactions catalysées, énergie produite). Définir et donner des exemples d'inhibiteurs et de découplants de cette chaîne respiratoire.
- Montrer le mécanisme de la synthèse de l'ATP par la membrane interne de la mitochondrie. Montrer les mécanismes métaboliques permettant le franchissement de la membrane mitochondriale interne par le NADH et l'ATP.

1. **Connaître** : nommer un **corps** dont on voit la formule développée ; énumérer les molécules simples dans une **molécule** complexe et nommer les liaisons qui les unissent ; dessiner une **structure**, écrire l'équation chimique et thermodynamique d'une **réaction** ou expliquer une expérience mettant en évidence une **propriété** physique ou chimique.
2. **Montrer le mécanisme** : définir les corps chimiques en présence, écrire et équilibrer la (les) réaction(s) ; faire le bilan chimique et énergétique.
3. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.
4. **Définir** : préciser dans une phrase concise l'essence d'un objet ou les limites d'un concept en excluant toute notion étrangère et en comprenant toutes les variations possibles de l'objet ou du concept cerné.

Partie I

Les coenzymes transporteurs d'énergie

Rappel des objectifs

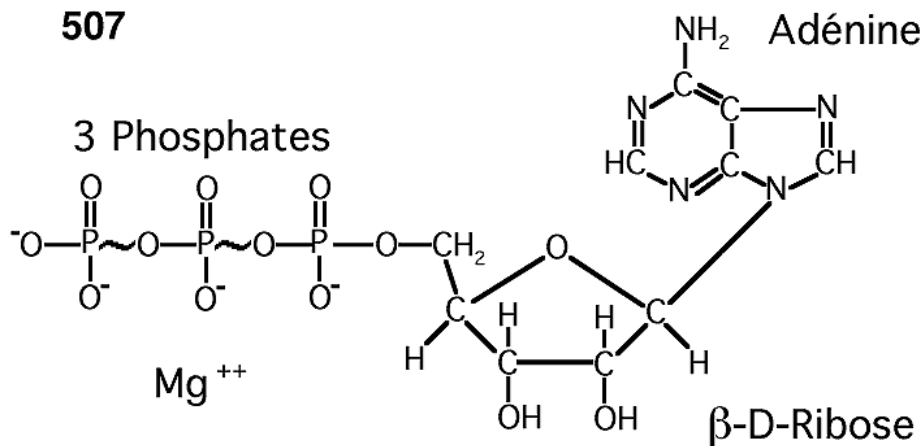
- Connaître¹ la structure (corps constitutifs et détail de la partie active), l'origine biologique, le rôle vis-à-vis des enzymes des coenzymes suivants dont les fonctions seront évoquées dans la suite du cours : ATP, GTP, NAD, Flavines, Ubiquinone, Cytochromes.
- Montrer le mécanisme², les conditions chimiques et biologiques, le rôle des réactions de synthèse de l'ATP par transfert direct de phosphate : créatine phosphate kinase, phosphoglycérate kinase, pyruvate kinase et succinyl thiokinase.

-
1. **Connaître** : nommer un **corps** dont on voit la formule développée ; énumérer les molécules simples dans une **molécule** complexe et nommer les liaisons qui les unissent ; dessiner une **structure**, écrire l'équation chimique et thermodynamique d'une **réaction** ou expliquer une expérience mettant en évidence une **propriété** physique ou chimique.
 2. **Montrer le mécanisme** : définir les corps chimiques en présence, écrire et équilibrer la (les) réaction(s) ; faire le bilan chimique et énergétique.

Chapitre 1

Le coenzyme ATP/ADP

1.1 Adénosine TriPhosphate

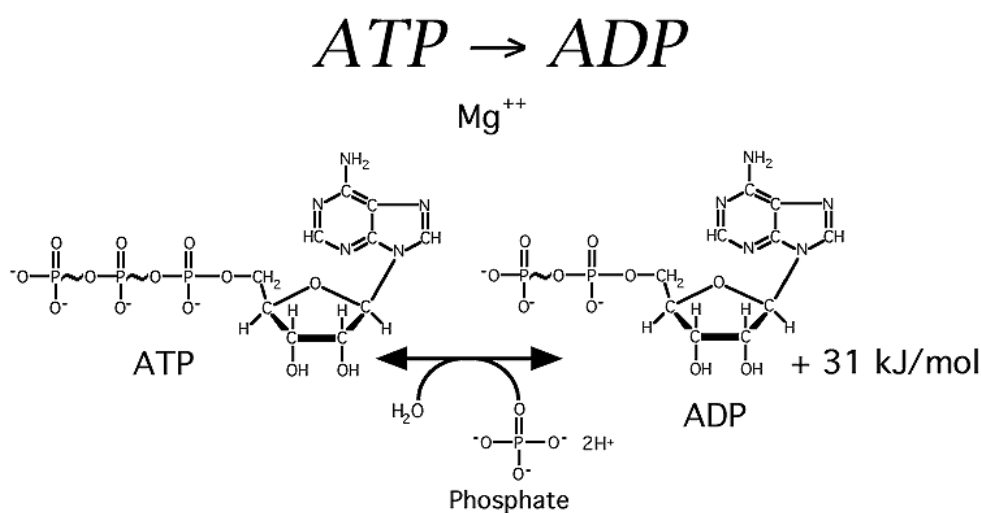


Adénosine Tri Phosphate

RM 01

- Le coenzyme ATP/ADP est un coenzyme transporteur d'énergie universel. Sa présence dans le métabolisme de tous les êtres vivants souligne l'intérêt de cette molécule comme carrefour métabolique de tous les échanges d'énergie.
- L'adénosine triphosphate est un nucléotide composé. Sa structure comporte une base azotée, l'adénine, liée par une liaison N-osidique au β -D-ribose : l'ensemble de ces deux corps constitue l'adénosine qui est un nucléoside.
- L'acide adénylique ou 5' AMP est l'ester dérivé de l'adénosine par phosphorylation du carbone 5' du ribose.
- Une deuxième molécule d'acide phosphorique liée à la précédente par une liaison anhydride forme l'adénosine diphosphate ou ADP.
- Une troisième molécule d'acide phosphorique liée à la précédente par une autre liaison anhydride forme l'adénosine triphosphate ou ATP.
- La masse moléculaire de l'ATP est de 507 daltons.
- Les fonctions acides des acides phosphoriques distaux sont fortement ionisées au pH physiologique. Les liaisons anhydrides unissant les acides phosphoriques sont des liaisons riches en énergie.
- Les enzymes utilisant l'ATP ou l'ADP comme coenzyme, nécessitent en même temps la présence du cation Magnésium comme cofacteur.

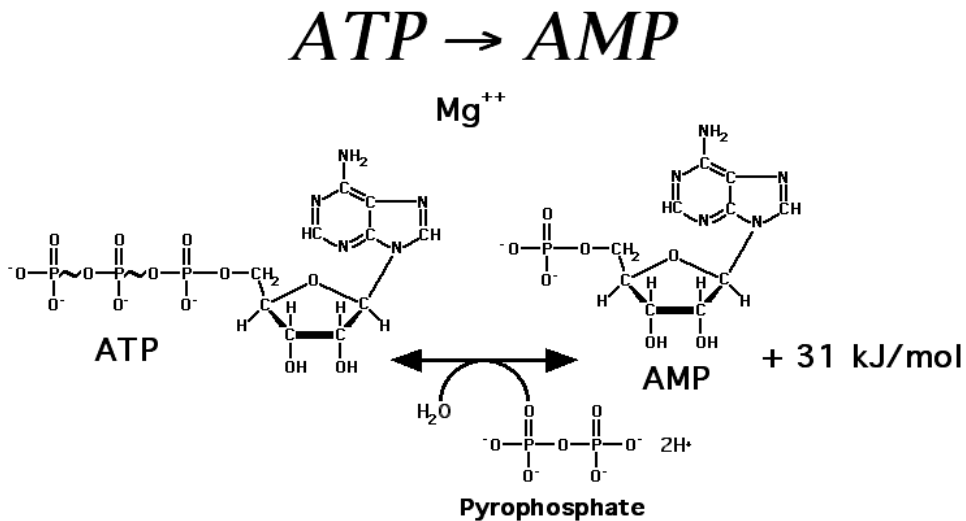
1.2 ATP → ADP



RM 02

- L'hydrolyse de la liaison riche en énergie entre le deuxième et le troisième phosphate de l'ATP libère 31 kJ/mol, dans les conditions standard.
- Les produits de cette hydrolyse sont l'ADP et un ion phosphate.
- Cet échange est réversible mais seulement par des réactions couplées avec des oxydations cellulaires capables de libérer une très grande quantité d'énergie.
- L'équilibre thermodynamique de la réaction dépend des conditions physiques (37°C - 101,3 kPa) mais aussi et surtout du rapport des concentrations $[ADP]+[Pi]/[ATP]$: plus ce rapport est faible plus la différence énergétique est grande. Pour un rapport $[ATP]/[ADP] = 100$, la différence d'énergie libre est de 60 kJ/mol environ.

1.3 ATP → AMP



RM 03

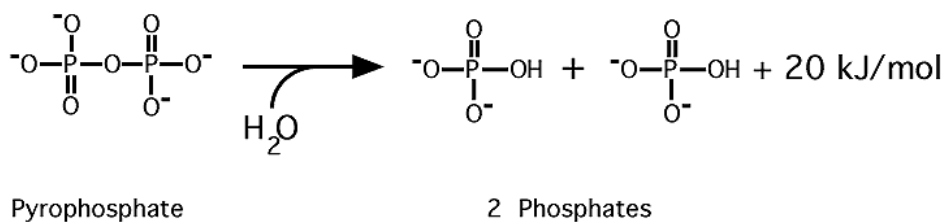
- L'hydrolyse de la liaison riche en énergie entre le premier et le deuxième phosphate de l'ATP libère 31 kJ/mol, dans les conditions standard.
- Les produits de cette hydrolyse sont l'AMP et un ion pyrophosphate.
- L'équilibre thermodynamique de la réaction dépend des conditions physiques (37°C - 101,3 kPa) mais aussi et surtout du rapport des concentrations $[AMP]+[PPi]/[ATP]$: plus ce rapport est faible plus la différence énergétique est grande. Pour un rapport $[ATP]/[AMP] = 10000$, la différence d'énergie libre est de 110 kJ/mol environ !
- L'hydrolyse de l'ATP en AMP libère donc plus d'énergie que celle de l'ATP en ADP ce qui permet de coupler des réactions très endergoniques comme les biosynthèses des acyl-CoA.

1.4 Pyrophosphatase

42000
2 sous-unités

3.6.1.1

Pyrophosphatase



RM 4

- Cette hydrolyse de l'ATP en AMP et en pyrophosphate est rendue irréversible par la présence dans les mêmes cellules d'une enzyme très active, la pyrophosphatase, qui hydrolyse immédiatement et irréversiblement tout le pyrophosphate produit.
- L'énergie de cette deuxième hydrolyse est libérée en chaleur.

1.5 Rôles de l'ATP

ADENOSINE TRI PHOSPHATE :

- 1. **Donneur d' énergie**
Energie mécanique
Energie osmotique
Energie chimique
Energie calorique
Energie électrique
Energie lumineuse
- 2. **Donneur de Phosphate**
- 3. **Donneur de Pyrophosphate**
- 4. **Donneur d' AMP**
- 5. **Donneur d' Adénosine**

RM 5

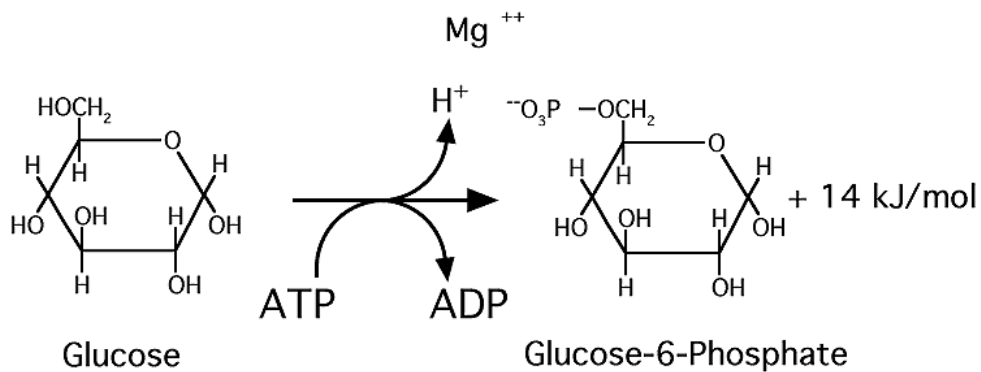
- Le coenzyme ATP joue toujours dans les réactions enzymatiques le rôle de donneur d'énergie par hydrolyse d'une de ses liaisons riches en énergie.
- Cette énergie peut apparaître sous de multiples formes : en énergie mécanique, comme dans la contraction musculaire ; en énergie osmotique, comme dans les échanges Na^+/K^+ au niveau des membranes cellulaires ; en énergie chimique, pour effectuer des synthèses de molécules biologiques ; en énergie calorique, pour maintenir la température de 37°C ; en énergie électrique, pour la propagation de l'influx nerveux ; et enfin en énergie lumineuse, chez le ver luisant, par exemple.
- En plus de l'énergie, les enzymes transfèrent souvent une partie de la structure chimique de l'ATP. Ainsi, l'ATP peut être :
 - donneur de phosphate, avec la plupart des enzymes de phosphorylation ou kinases ;
 - donneur de pyrophosphate, comme dans l'activation de la vitamine B_1 ou thiamine ;
 - donneur d'AMP, comme dans l'activation des acides gras ou des acides aminés ;
 - donneur d'adénosine enfin, comme dans la synthèse des coenzymes B_{12} ou adénosyl-méthionine.

1.6 Exemple d'ATP donneur de phosphate et d'énergie : l'hexokinase

95000
Isoenzymes

2.7.1.1

Hexokinase



RM 6

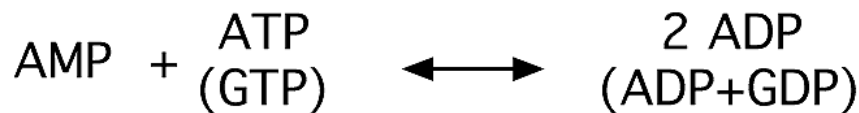
- L'hexokinase est une enzyme du cytoplasme de toutes nos cellules.
- Elle catalyse la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate.
- Cette réaction est couplée avec l'hydrolyse d'une molécule d'ATP, et nécessite la présence de Magnésium.
- Dans cette réaction le coenzyme ATP fournit en même temps le phosphate et l'énergie nécessaire.
- La réaction libère le glucose-6-phosphate, l'ADP et 14 kJ/mol d'énergie calorifique résiduelle.

1.7 Exemple d'ATP donneur de phosphate et d'énergie : la myokinase

21700

2.7.4.3

Myokinase (Adénylate kinase)

 Mg^{++} 

RM 6/1

- La myokinase (qu'on appelle aussi adénylate kinase) est une enzyme présente dans toutes les cellules.
- Elle catalyse réversiblement le transfert du troisième phosphate et de sa liaison riche en énergie d'un nucléoside triphosphate vers un nucléoside monophosphate.
- Dans le muscle (voie anaérobie-alactique ; voir RE 06), elle permet de transformer l'ADP en AMP, en récupérant un phosphate et une liaison riche en énergie pour faire un nouvel ATP.
- Dans d'autres tissus, elle participe à la réactivation de l'AMP produit par certaines kinases, grâce au transfert d'un phosphate et d'une liaison riche en énergie à partir d'un ATP.

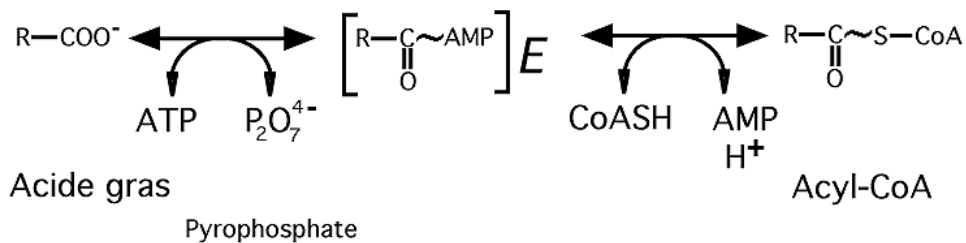
1.8 Exemple d'ATP donneur d'AMP et d'énergie : l'acyl thiokinase

76000
Isoenzymes

6.2.1.3

Acyl thiokinase

Mg^{++}



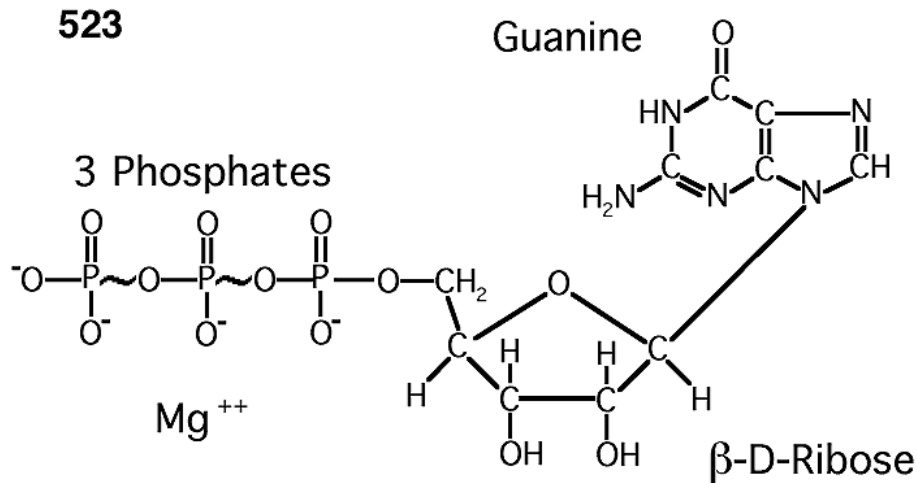
RM 6/2

- Les acylthiokinases sont des enzymes du cytoplasme de toutes nos cellules qui activent les acides gras en les liant au coenzyme A, par une liaison riche en énergie.
- Pour faire la synthèse de cette liaison l'enzyme utilise l'énergie fournie par l'hydrolyse, toujours en présence de Magnésium, de l'ATP en AMP et en pyrophosphate.
- Grâce à l'énergie libérée par cette hydrolyse l'AMP produit est fixé à l'acide gras par une liaison riche en énergie.
- Dans un second temps l'enzyme catalyse le transfert de l'acide gras et de l'énergie de la liaison sur le coenzyme A. Ces activités libèrent de l'AMP, un proton et l'ion pyrophosphate. L'hydrolyse de cet ion par la pyrophosphatase sera immédiate et empêchera la réaction de se produire dans l'autre sens.
- La majorité de l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'ATP est conservée dans la liaison riche en énergie de l'acyl-coenzyme A, produit final de ces acylthiokinases.

Chapitre 2

Le coenzyme GTP/GDP

2.1 Guanosine Tri Phosphate



Guanosine Tri Phosphate

RM 07

- Le coenzyme GDP/GTP est un nucléotide composé, d'une structure très voisine de celle de l'ADP/ATP. Elle comprend une base azotée, la guanine, liée par une liaison N-osidique au β -D-ribose : l'ensemble de ces deux corps constitue la guanosine.
- Le 5' GMP est l'ester dérivé de la guanosine par phosphorylation du carbone 5' du ribose.
- Une deuxième molécule d'acide phosphorique liée à la précédente par une liaison anhydride d'acide forme le guanosine diphosphate ou GDP.
- Une troisième molécule d'acide phosphorique liée par une autre liaison anhydride d'acide forme le guanosine triphosphate ou GTP.
- Le GTP a une masse moléculaire de 523 daltons.
- Les enzymes qui utilisent le GTP, comme pour l'ATP, ont pour cofacteur l'ion Magnésium.

2.2 Rôles du GTP

GUANOSINE TRI PHOSPHATE :

- **1. Donneur d' énergie**
- **2. Donneur de Phosphate**
- **3. Donneur de GMP**
- **4. Donneur de GDP**

RM 7/1

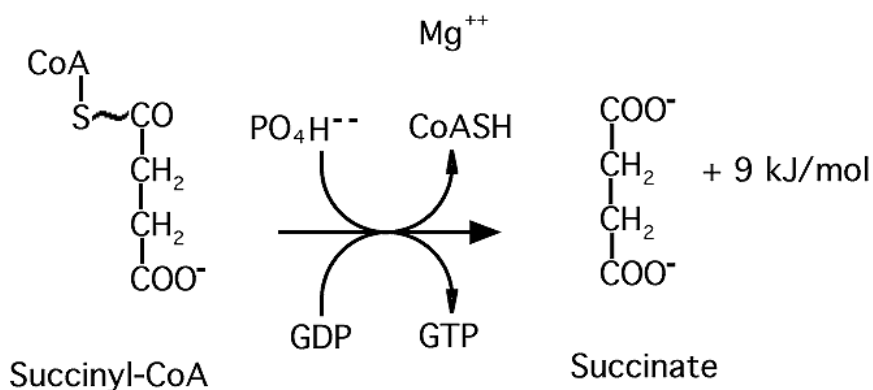
- Comme l'ATP, le GTP est un coenzyme transporteur d'énergie. L'hydrolyse de ses liaisons riches en énergie libère les mêmes quantités de chaleur que celles de l'ATP.
- Le GTP peut aussi transférer sur un substrat une partie de sa structure : il peut être donneur de phosphate pour la synthèse du glucose, donneur de GMP dans le métabolisme des oses et même donneur de GDP dans l'activation mitochondriale des acides gras.

2.3 Exemple de GTP transporteur d'énergie : la succinyl thiokinase

70000
2 sous-unités

6.2.1.4

Succinyl thiokinase



RM 7/2

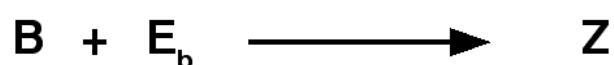
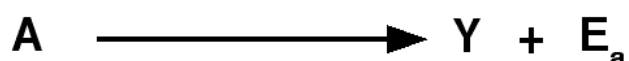
- Les succinyl-thiokinases sont des enzymes des mitochondries qui participent au cycle de KREBS, à l'activation des acides gras et à la biosynthèse des porphyrines.
- Elle catalysent la phosphorylation directe des coenzymes transporteurs d'énergie : ATP ou GTP, à partir du phosphate minéral et de l'énergie de la liaison riche en énergie du succinyl-CoA, produit intermédiaire des réactions du cycle de KREBS.
- Cette réaction ne se fait pas avec un transfert d'un phosphate du substrat, mais par un phosphate minéral de la matrice mitochondriale.

Chapitre 3

Réactions couplées par transfert de phosphate

3.1 Réaction couplée

Réaction couplée



RM 8

- La synthèse de l'ATP est l'aboutissement de toutes les voies du métabolisme énergétique.
- Cette synthèse peut se faire par deux mécanismes :
 1. par transfert direct à partir d'autres molécules riches en énergie ;
 2. par la chaîne respiratoire mitochondriale.
- Dans les deux cas la synthèse de l'ATP se fait à partir de l'ADP et de l'ion phosphate. C'est une réaction très endergonique.
- L'énergie requise pour cette synthèse, soit 31 kJ/mol, peut être apportée par une autre réaction, exergonique, couplée à la réaction de synthèse de l'ATP.
- Les enzymes qui effectuent de telles réactions couplées, utilisent en fait des molécules riches en énergie dont l'hydrolyse libère aussi un ion phosphate et catalysent à la fois le transfert de l'énergie et du radical phosphoryl, directement sur l'ADP.

3.2 Créatine PhosphoKinase

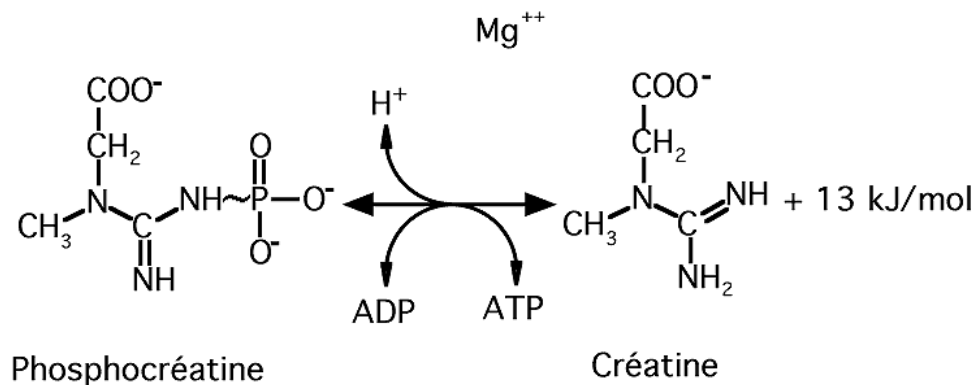
84000

2 sous-unités

Isoenzymes

2.7.3.2

Créatine PhosphoKinase



RM 9

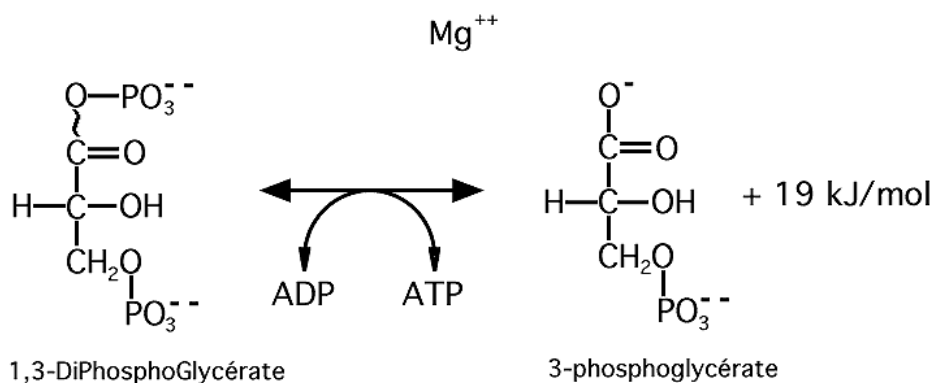
- La créatine phosphokinase (en abrégé CPK) est une enzyme des Vertébrés présente dans le cerveau et les muscles. Elle comporte 2 chaînes d'acides aminés pour une masse totale de 84000 daltons.
- Son substrat la phosphocréatine est un dérivé des acides aminés : sa fonction acide carboxylique est celle du glycolle dont l'Azote, substitué par un méthyl de la méthionine fait partie d'un noyau guanidinium comme celui de l'arginine. L'un des Azotes de ce noyau est lié à un phosphate par une liaison de type phosphoamide, riche en énergie. La phosphocréatine est une forme de réserve de l'énergie dans les muscles et dans le cerveau.
- La CPK catalyse l'hydrolyse de la liaison riche en énergie, et synthétise un ATP en transférant directement l'énergie libérée (44 kJ/mol) et le phosphate sur l'ADP.
- Cette réaction couplée ne libère en fin de compte que 13 kJ/mol dans le milieu sous forme de chaleur.
- La réaction est réversible, de sorte que lorsque le muscle est riche en ATP, l'énergie en est récupérée pour faire de la phosphocréatine. Au contraire lorsque l'ATP redevient nécessaire, ce transfert direct restitue l'énergie mise en réserve.

3.3 Phosphoglycérate kinase

50000

2.7.2.3

Phosphoglycérate kinase



RM 9/1

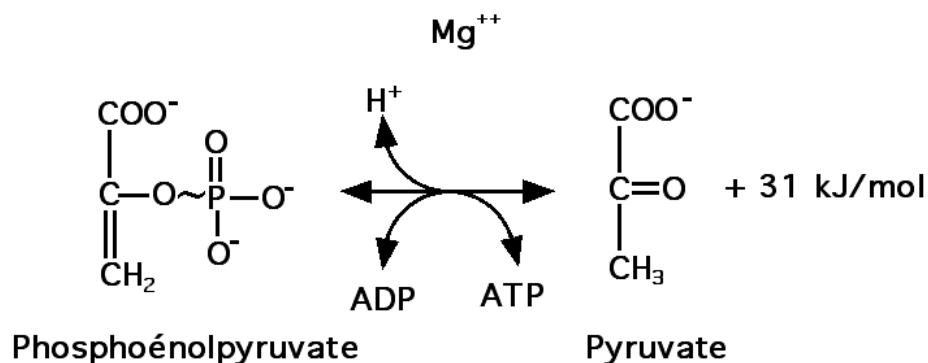
- La phosphoglycérate kinase est une enzyme du cytoplasme présente dans toutes les cellules. Elle est constituée d'une seule chaîne d'acides aminés d'une masse de 50000 daltons. Son substrat est le 1,3 diphosphoglycérate, molécule riche en énergie produite au cours de l'oxydation du glucose. Ce composé comprend dans sa structure deux radicaux phosphoryl, l'un lié au Carbone n° 3 du glycérate par une liaison ester, l'autre lié au Carbone n° 1 par une liaison anhydride mixte riche en énergie.
- L'enzyme catalyse le transfert direct de ce radical phosphoryl et de l'énergie, sur l'ADP. L'hydrolyse de la liaison du 1,3 diphosphoglycérate libérant environ 50 kJ/mol, après le transfert, l'enzyme produit encore 19 kJ/mol de chaleur.
- La réaction catalysée par la phosphoglycérate kinase est réversible.

3.4 Pyruvate kinase

235000
4 sous-unités

2.7.1.40

Pyruvate kinase



RM 9/2

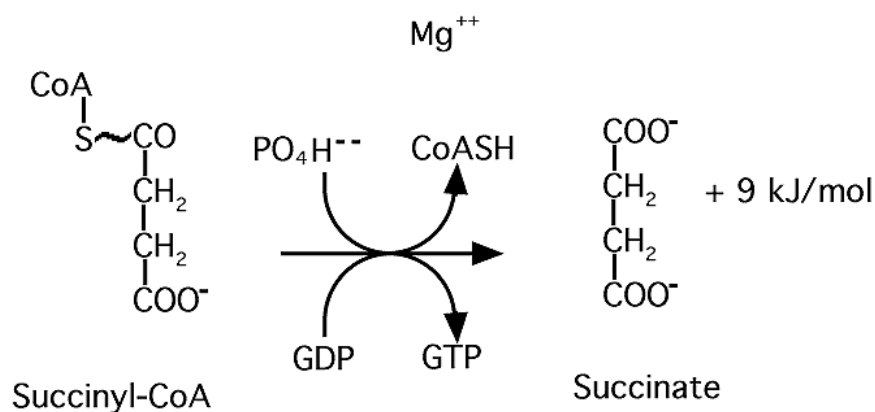
- La pyruvate kinase est une enzyme du cytoplasme présente dans toutes les cellules. C'est un oligomère constitué de 4 chaînes d'acides aminés et d'une masse de 235000 daltons. Son substrat est le phosphoénolpyruvate, molécule riche en énergie produite au cours de l'oxydation du glucose. Ce composé comprend dans sa structure un radical phosphoryl, lié au Carbone n° 2 du pyruvate par une liaison de type phosphoénol, riche en énergie.
- L'enzyme catalyse le transfert direct de ce radical phosphoryl et de l'énergie, sur l'ADP. L'hydrolyse de la liaison du phosphoénolpyruvate libérant environ 62 kJ/mol, après le transfert, l'enzyme produit encore 31 kJ/mol de chaleur. Cette grande quantité de chaleur libérée rend cette réaction irréversible.

3.5 Succinyl thiokinase

70000
2 sous-unités

6.2.1.4

Succinyl thiokinase



RM 10

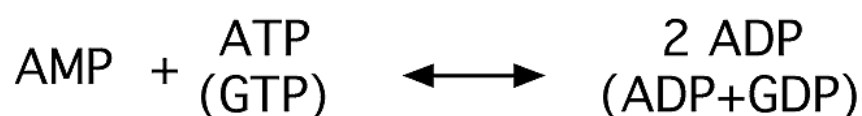
- Les succinyl-thiokinases sont des enzymes des mitochondries qui participent au cycle de KREBS, à l'activation des acides gras et à la biosynthèse des porphyrines.
- Elle catalysent la phosphorylation directe des coenzymes transporteurs d'énergie : ATP ou GTP, à partir du phosphate minéral et de l'énergie de la liaison riche en énergie du succinyl-CoA, produit intermédiaire des réactions du cycle de KREBS.
- Cette réaction ne se fait pas avec un transfert d'un phosphate du substrat, contrairement aux exemples précédents, mais avec un phosphate minéral de la matrice mitochondriale.

3.6 Myokinase (adénylate kinase)

21700

2.7.4.3

Myokinase (*Adénylate kinase*)

 Mg^{++} 

RM 10/1

- La myokinase (qu'on appelle aussi adénylate kinase) est une enzyme présente dans toutes les cellules.
- Elle catalyse réversiblement le transfert du troisième phosphate et de sa liaison riche en énergie d'un nucléoside triphosphate vers un nucléoside monophosphate.
- Elle permet ainsi l'échange d'énergie entre l'ATP et les autres coenzymes transporteurs d'énergie : GTP principalement, mais aussi UTP et CTP.

Partie II

Les oxydations

Rappel des objectifs

- Connaître¹ la structure (corps constitutifs et détail de la partie active), l'origine biologique, le rôle vis-à-vis des enzymes des coenzymes suivants dont les fonctions seront évoquées dans la suite du cours : ATP, GTP, NAD, Flavines, Ubiquinone, Cytochromes.
- Donner des exemples² de couples d'oxydo-réduction cellulaires. Montrer le mécanisme³ de la réaction enzymatique d'oxydo-réduction. Définir⁴ les conditions de son équilibre, le potentiel d'oxydo-réduction des couples impliqués et la valeur énergétique du transfert d'électrons.

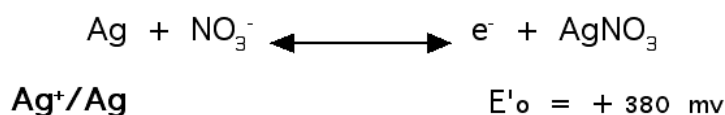
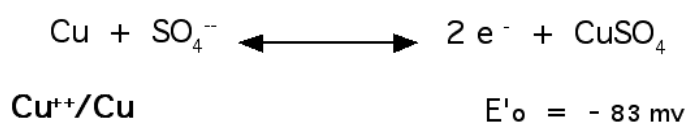
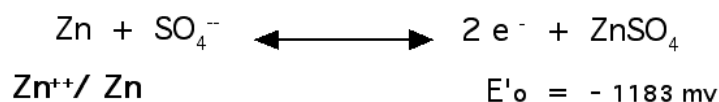
-
1. **Connaître** : nommer un **corps** dont on voit la formule développée ; énumérer les molécules simples dans une **molécule** complexe et nommer les liaisons qui les unissent ; dessiner une **structure**, écrire l'équation chimique et thermodynamique d'une **réaction** ou expliquer une expérience mettant en évidence une **propriété** physique ou chimique.
 2. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.
 3. **Montrer le mécanisme** : définir les corps chimiques en présence, écrire et équilibrer la (les) réaction(s) ; faire le bilan chimique et énergétique.
 4. **Définir** : préciser dans une phrase concise l'essence d'un objet ou les limites d'un concept en excluant toute notion étrangère et en comprenant toutes les variations possibles de l'objet ou du concept cerné.

Chapitre 4

Couples d'oxydoréduction

4.1 Oxydoréductions minérales

Oxydoréductions minérales



RM 12

- En dehors des transferts directs que nous venons d'étudier, toutes les autres synthèses d'ATP à partir d'ADP et de phosphate, sont couplées avec des réactions d'oxydation, qui constituent la source d'énergie première du métabolisme énergétique.
- Tout atome ou molécule susceptible de perdre ou de gagner des électrons constitue un couple d'oxydoréduction.
- La forme moléculaire la plus riche en électrons est réduite et la forme moléculaire la moins riche en électrons est oxydée.

4.2 Potentiel standard = E'_0

POTENTIEL STANDARD = E'_0

- Potentiel que prend une électrode, dans des conditions standard ($pH = 7,0$; $\theta = 25^\circ C.$), lorsqu'elle est plongée dans une solution du couple d'oxydo-réduction où le rapport:

Concentration de la forme oxydée

Concentration de la forme réduite

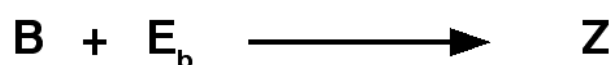
est égal à l'unité

RM 13

- Lorsqu'il est mesuré avec des solutions aqueuses 1 molaire des formes réduites et oxydées d'un couple d'oxydoréduction, à $pH 7$ et à la température de $25^\circ C$, ce potentiel appelé E'_0 , sert de paramètre pour caractériser le pouvoir oxydant ou réducteur des couples d'oxydoréduction présents dans nos cellules. Plus ce potentiel est élevé plus le couple considéré est oxydant.

4.3 Réaction couplée

Réaction couplée

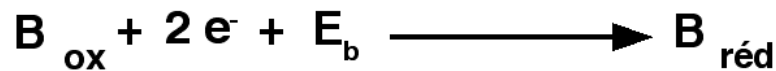
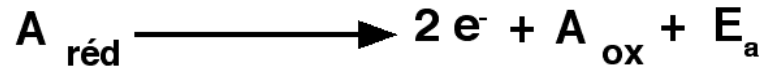


RM 14

- Lorsqu'un couple plus réducteur (à potentiel standard bas) donne des électrons à un autre couple plus oxydant (à potentiel élevé), la réaction est exergonique.
- Lorsqu'un couple plus oxydant (à potentiel standard haut) donne des électrons à un autre couple plus réducteur (à potentiel bas), la réaction est endergonique.
- Comme toujours en enzymologie, ces réactions peuvent être couplées, l'énergie de la réaction exergonique permettant à la réaction endergonique de se produire.

4.4 Réaction d'oxydoréduction couplée

Réaction d'oxydoréduction couplée



RM 15

- Détaillons un peu ces échanges :
- Soit le composé A réduit qui est la forme la plus riche en électrons des molécules d'un couple d'oxydoréduction A réduit/A oxydé. Le passage à la forme A oxydé s'accompagne d'une perte de 2 électrons et d'une certaine quantité d'énergie, d'autant plus élevée que le potentiel standard de ce couple est plus bas.
- Soit le composé B oxydé qui est la forme la moins riche en électrons des molécules d'un couple d'oxydoréduction B réduit/B oxydé. Le passage à la forme B réduit ne peut se faire qu'en apportant 2 électrons et une certaine quantité d'énergie, d'autant plus petite que le potentiel standard de ce couple est élevé.
- Si une même enzyme catalyse ces deux réactions ensemble (réaction d'oxydoréduction couplée) les électrons vont passer du couple réducteur A au couple oxydant B.
- Lorsque le couple réducteur A est plus réducteur que le couple oxydant B, les électrons vont du couple au potentiel le plus bas au couple au potentiel le plus élevé et la réaction couplée est exergonique.
- Lorsque au contraire les électrons vont du couple au potentiel le plus élevé au couple au potentiel le plus bas, la réaction couplée est endergonique.

4.5 Energie d'oxydation

Energie d'oxydation

$$\Delta E = - n F (E'_0 \text{ oxydant} - E'_0 \text{ réducteur})$$

- n = nombre d' H ou d' e⁻ transférés
- $F = 0,096406 \text{ kJ} / \text{mv}^{-1}$
- $E'_0 \text{ oxydant}$ = Potentiel du couple oxydant
- $E'_0 \text{ réducteur}$ = Potentiel du couple réducteur

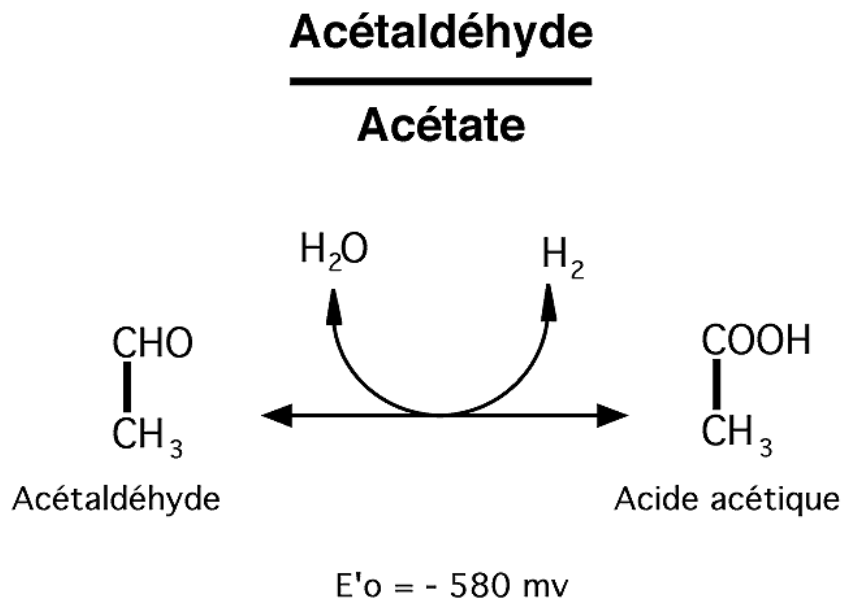
RM 16

- Cette quantité d'énergie (ΔE) peut être calculée par cette formule où :
 - petit n représente le nombre d'électrons transférés du réducteur vers l'oxydant ;
 - F est le Faraday, soit 96406 joules par volt ;
 - $(E'_0 \text{ oxydant} - E'_0 \text{ réducteur})$ est la différence de potentiel standard entre les couples.

Chapitre 5

Exemples de couples d'oxydoréduction

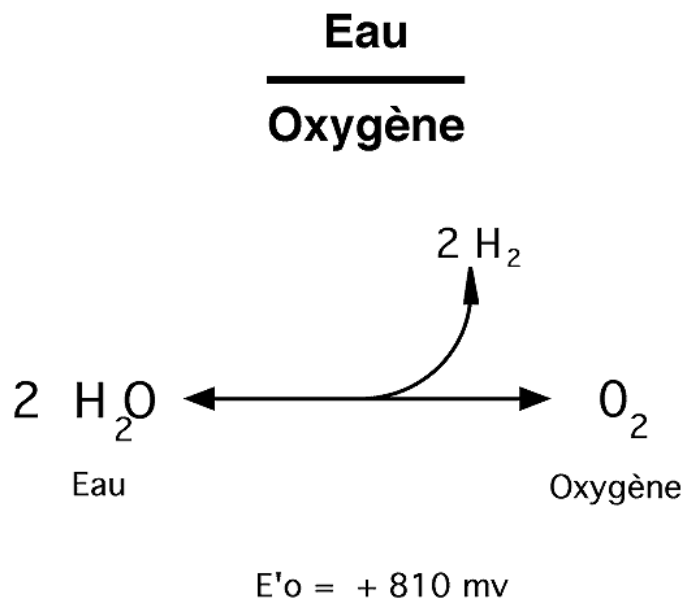
5.1 Acétaldéhyde/Acétate



RM 17

- L'acétaldéhyde et l'acide acétique constituent un couple d'oxydoréduction parmi les plus réducteurs qu'on rencontre dans notre métabolisme.
- Le potentiel standard d'oxydoréduction de ce couple est de -580 mv.

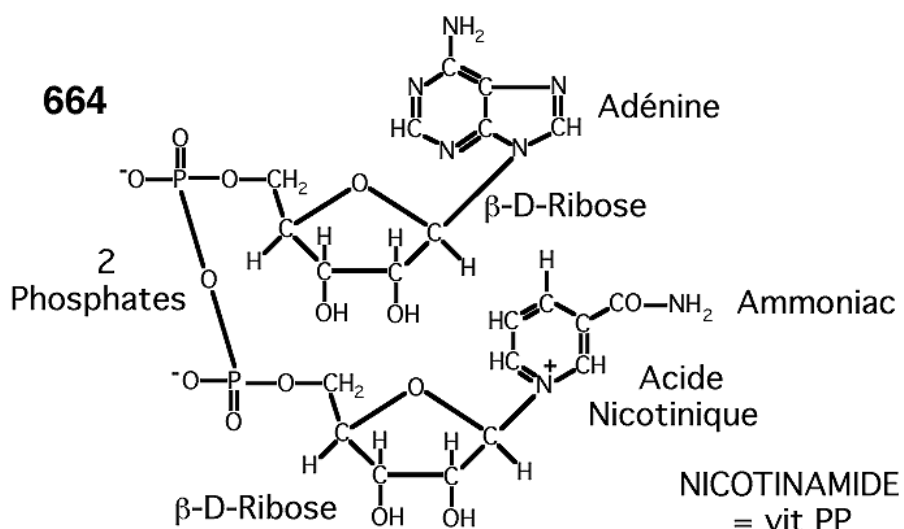
5.2 Eau/Oxygène



RM 18

- L'eau et l'oxygène constituent un des couples d'oxydoréduction les plus oxydants qu'on rencontre dans notre métabolisme.
- Le potentiel standard d'oxydoréduction de ce couple est de +810 mV.
- Mais, les couples d'oxydoréduction du métabolisme sont aussi souvent des coenzymes transporteurs d'Hydrogène ou d'électrons dont nous allons étudier la structure.

5.3 Nicotinamide Adénine Dinucléotide

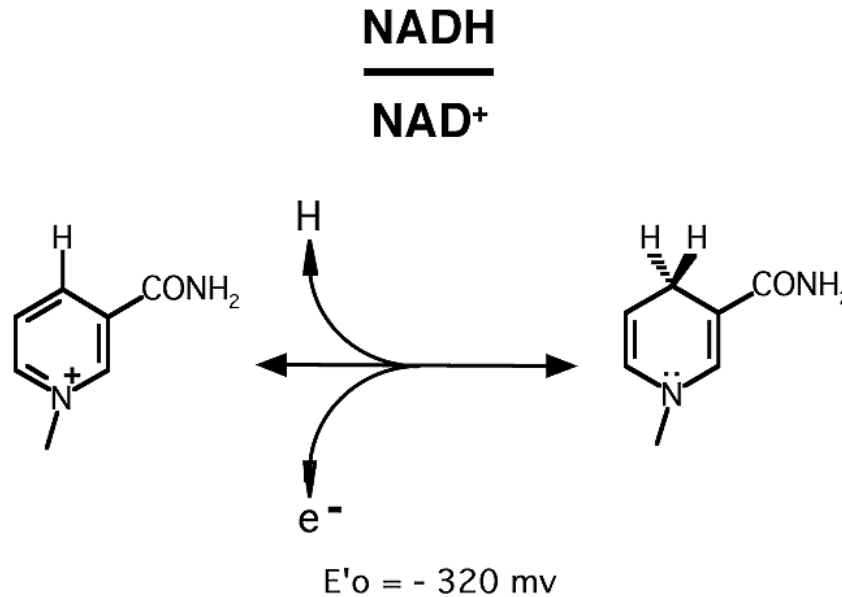


Nicotinamide Adénine Dinucléotide

RM 19

- Le Nicotinamide adénine dinucléotide ou NAD est un coenzyme transporteur d'Hydrogène présent dans toutes nos cellules à des concentrations millimolaires.
- Sa structure comprend deux nucléotides : celui du haut est le 5' AMP, où on reconnaît l'adénine, le ribose et un phosphate. Ce phosphate est lié par une liaison anhydride d'acide à un autre phosphate. Vient ensuite par une liaison ester le β -D-ribose du deuxième nucléotide, lui-même lié par une liaison N-osidique avec un noyau azoté qui est l'acide nicotinique. Enfin, la fonction acide de cet acide nicotinique est amidifiée par une molécule d'ammoniac.
- L'ensemble de cette structure représente une masse de 664 daltons.
- La synthèse du coenzyme NAD fait appel au nicotinamide, ou vitamine PP, aliment indispensable pour l'Homme. La biosynthèse peut être faite à partir du tryptophane pour environ 20 %, mais cet acide aminé est aussi indispensable. Les besoins en vitamine PP s'élèvent à 20 mg/24 h.

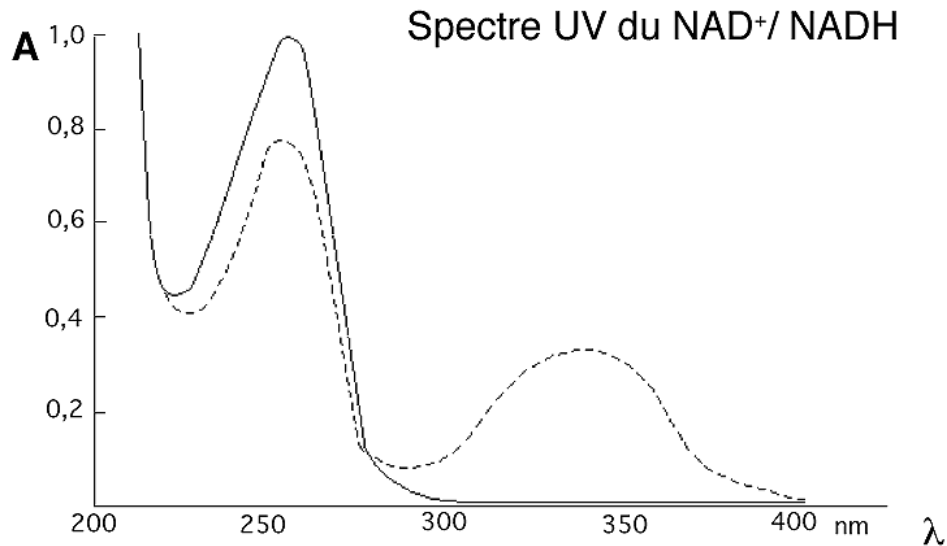
5.4 NADH/NAD⁺



RM 20

- La principale fonction de ce coenzyme est de transporter l'Hydrogène qui est le produit de nombreuses enzymes d'oxydation.
- Au cours de ces réactions enzymatiques la forme oxydée du NAD qu'on appelle NAD⁺, reçoit un hydrogène et un électron qui vont se fixer sur le noyau de l'acide nicotinique. On aboutit au NAD réduit qu'on appelle NADH.
- Le NAD oxydé et le NAD réduit constituent le couple d'oxydoréduction NAD⁺/NADH. Le potentiel standard de ce couple est de -320 mv.
- Dans les cellules vivantes en aérobiose, le coenzyme est le plus souvent très oxydé : $[\text{NAD}^+]/[\text{NADH}] = 8 \text{ à } 10$. Le potentiel réel d'oxydoréduction est donc plus élevé : -250 à -290 mv.
- Il existe plusieurs compartiments cellulaires entre lesquels le NAD ne peut pas être échangé. L'équilibre de l'état d'oxydo-réduction du NAD mitochondrial avec l'état d'oxydo-réduction du NAD cytoplasmique est assuré par des transporteurs d'hydrogène : les navettes mitochondriales.

5.5 Spectre UV du NAD^+/NADH



RM 21

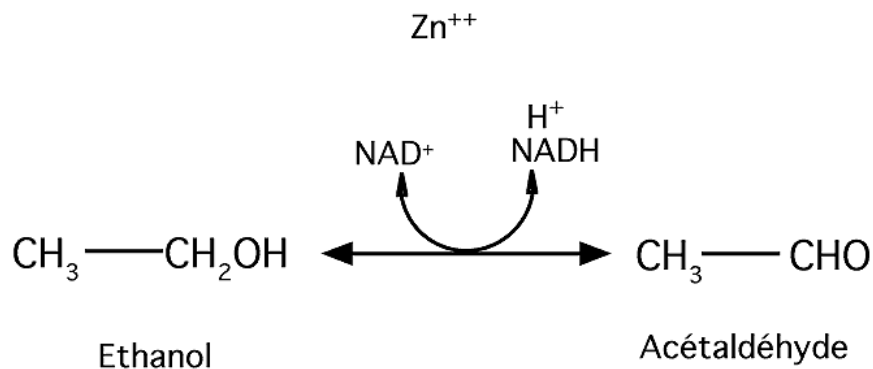
- Le spectre d'absorption du coenzyme NAD^+/NADH est dépendant de l'état d'oxydation de ses molécules.
- Sur ce graphe on a représenté l'absorption de la lumière ultraviolette en fonction de la longueur d'onde, pour des solutions de NAD^+ en trait plein vert et de NADH en tirets discontinus. A 340 nm, le NADH absorbe fortement la lumière alors que le NAD^+ ne l'absorbe pas du tout. Cette propriété est utilisée pour mesurer la production de NADH au cours des réactions d'oxydations enzymatiques, puisque l'absorption de la lumière à 340 nm est proportionnelle au nombre de molécules de NADH présentes dans la solution et augmente donc avec l'activité de l'enzyme.

5.6 Exemple de NAD transporteur d'hydrogène : l'alcool déshydrogénase

76000
2 sous-unités
Isoenzymes

1.1.1.1

Alcool déshydrogénase



RM 22

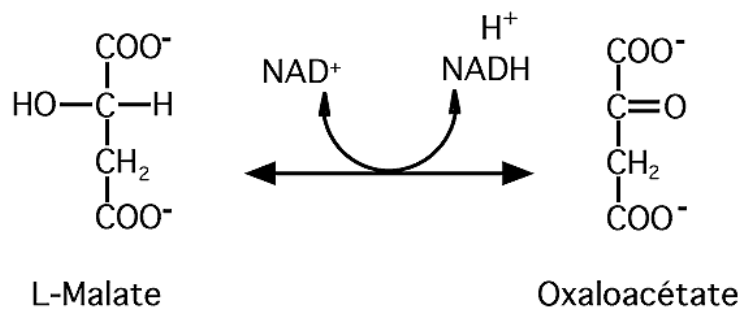
- L'alcool déshydrogénase est une enzyme du foie principalement. Elle est constituée de deux chaînes d'acides aminés et sa masse est de 76000 daltons.
- Elle oxyde l'alcool éthylique de notre alimentation en acétaldéhyde, en présence de Zinc et son coenzyme le NAD^+ prend en charge l'hydrogène et l'électron transférés du substrat. Un proton est libéré dans le milieu.
- Le potentiel d'oxydoréduction du couple alcool/acétaldéhyde étant plus bas que celui du couple $NAD^+/NADH$, la réaction est exergonique.

5.7 Exemple de NAD transporteur d'hydrogène : la malate déshydrogénase

62000
Isoenzymes

1.1.1.37

Malate déshydrogénase

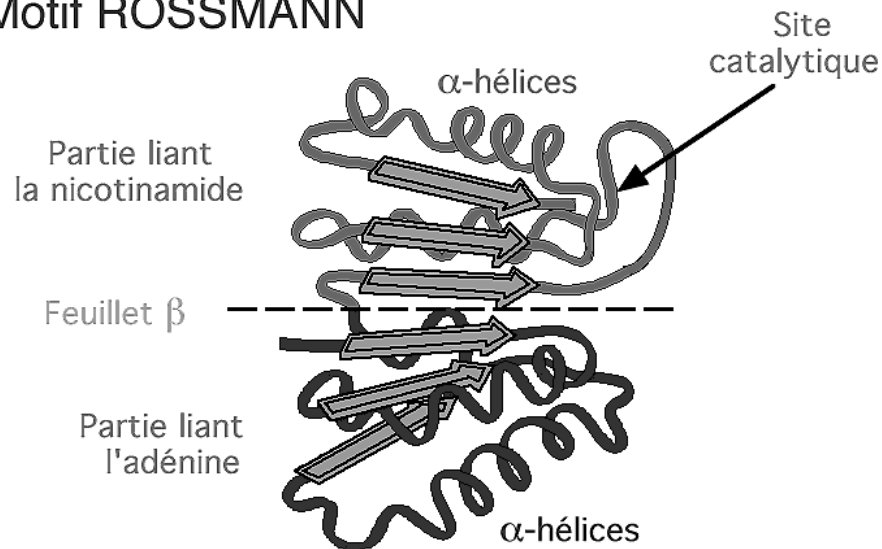


RM 22/1

- La malate déshydrogénase est une enzyme de toutes les cellules présente à la fois dans le cytoplasme et dans les mitochondries.
- Sa masse moléculaire est de 62000 daltons.
- Elle oxyde le malate en oxaloacétate dans les réactions du cycle de KREBS. Les hydrogènes servent à réduire le coenzyme NAD^+ en NADH , en libérant un proton dans le milieu.
- Le potentiel d'oxydoréduction du couple malate/oxaloacétate étant plus haut que celui du couple NAD^+/NADH , la réaction est endergonique.

5.8 Motif Rossmann

Motif ROSSMANN

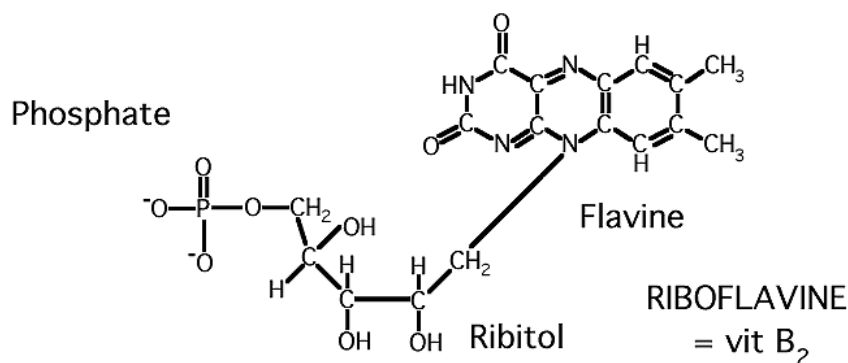


RM 23

- Toutes les déshydrogénases à NAD^+/NADH ont une structure secondaire commune qui correspond au site de fixation du coenzyme. Le site catalytique de l'enzyme en haut à droite de cette structure est proche du noyau de l'acide nicotinique qui va recevoir l'hydrogène et l'électron produits.
- Ces enzymes suivent une cinétique de type bibi ordonné, parce que l'enzyme n'a d'affinité avec le substrat qu'après la fixation du coenzyme sur ce site.

5.9 Flavine MonoNucléotide

439

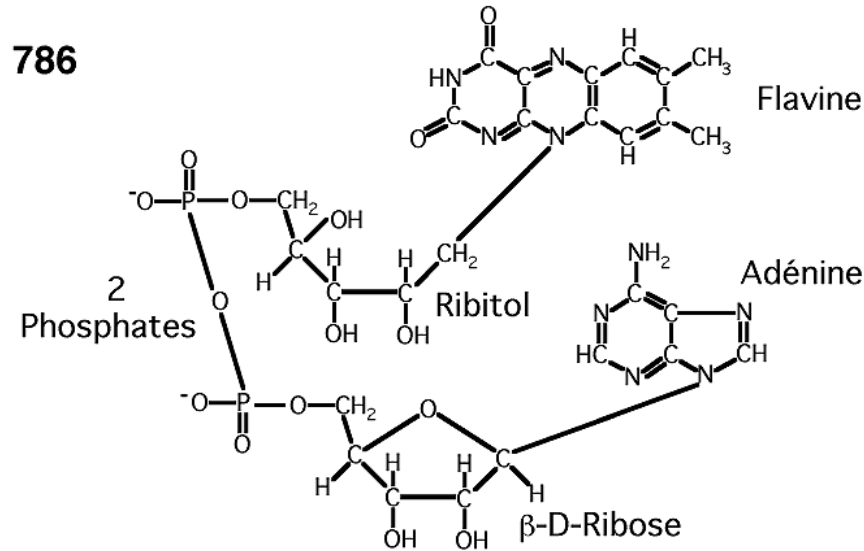


Flavine MonoNucléotide

RM 24

- Le Flavine MonoNucléotide ou FMN est un coenzyme transporteur d'Hydrogène.
- Il a la structure d'un nucléotide, où le ribose a été remplacé par le ribitol dont le Carbone n° 1 est réduit en alcool primaire. Sur le Carbone n° 5, un phosphate est estérifié. Une liaison alkylamine lie à l'autre fonction alcool primaire, un gros noyau nommé flavine. Ce noyau est composé de 3 cycles : celui de gauche a une structure de pyrimidine rappelant celle de l'uracile ; celui de droite est benzénique, substitué par 2 radicaux méthyl ; 2 Azotes relient ces deux cycles en constituant un noyau central ; l'un de ces deux Azotes relie la flavine au ribitol.
- La masse de l'ensemble de cette structure est de 439 daltons.
- Ce coenzyme est synthétisé dans nos cellules à partir de la riboflavine ou vitamine B₂, qui est l'ensemble du ribitol et de la flavine.

5.10 Flavine Adénine Dinucléotide



Flavine Adénine Dinucléotide

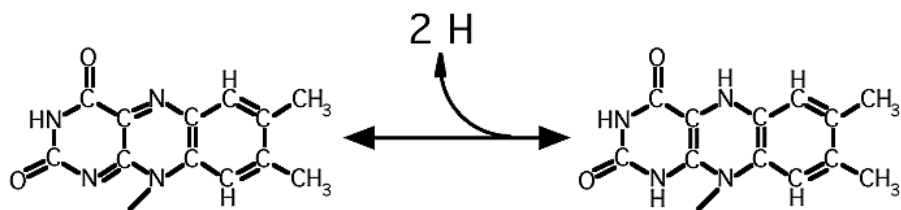
RM 25

- Le Flavine adénine dinucléotide ou FAD est aussi un coenzyme transporteur d'Hydrogène.
- Il a la structure d'un dinucléotide. Le nucléotide du haut est le FMN ; celui du bas est le 5'AMP. Les deux sont reliés par une liaison anhydride entre les 2 phosphates.
- La masse de ce dinucléotide représente 786 daltons.
- Le noyau flavine absorbe la lumière dans le spectre visible. Les enzymes qui contiennent ces coenzymes sont de couleur jaune en solution à cause de cette absorption.
- La synthèse de ce coenzyme peut être faite dans nos cellules à partir du FMN (donc de la riboflavine ou vitamine B₂) et de l'ATP.

5.11 Flavine réduite/Flavine

Flavine réduite

Flavine

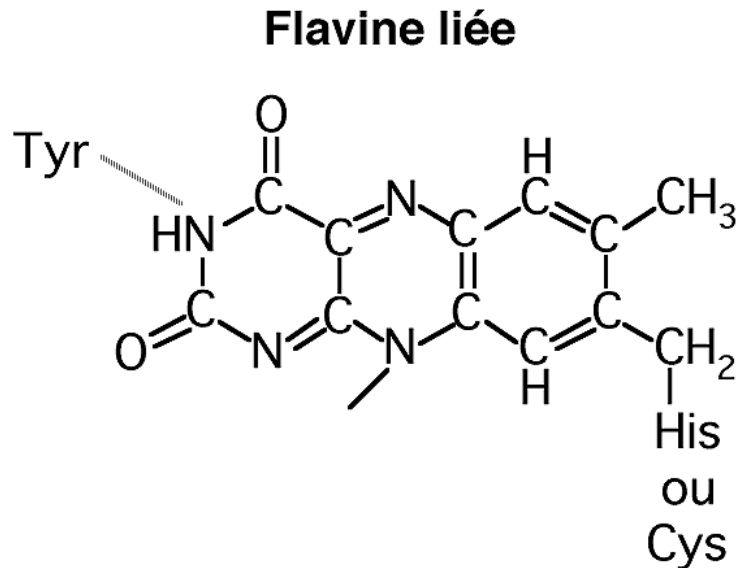


$E^{\circ} = -185 \text{ mv}$

RM 26

- La forme réduite du noyau flavine est obtenue en fixant deux atomes d'hydrogène sur les azotes 1 (en bas du cycle de gauche) et 5 (en haut du cycle du milieu).
- Le couple d'oxydoréduction du noyau flavinique libre a un potentiel standard de -185 mv.

5.12 Flavine liée



RM 27

- Le coenzyme FAD est un coenzyme lié. Une liaison covalente fixe l'un des méthyles du cycle de droite sur un azote d'une histidine ou plus rarement sur le soufre d'une cystéine de l'enzyme. Cette liaison covalente est permanente et la flavine est définitivement fixée sur la protéine enzymatique.
- En plus pour bien fixer la position du cycle, une liaison hydrogène relie l'Azote n° 3 du cycle pyrimidique à une tyrosine de l'enzyme.
- Ces liaisons modifient les propriétés chimiques du coenzyme, qui seront donc différentes d'une enzyme à une autre.

5.13 Flavoprotéines

Flavoprotéines

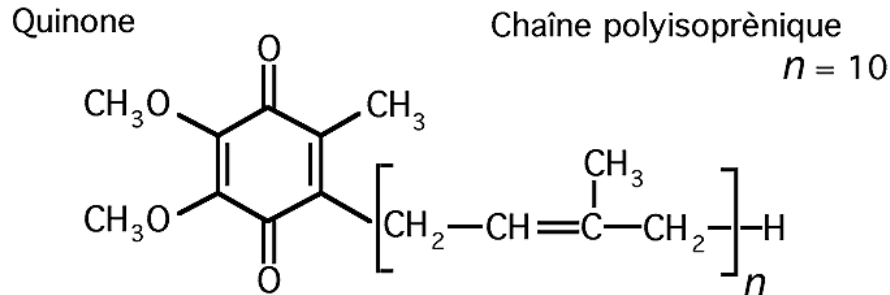
<i>Enzyme</i>	Coenzyme	E'o
<i>Dihydrolipoate déshydrogénase (α-cétoacide décarboxylases)</i>	FAD	-290 mv
<i>NADH-CoQ oxydoréductase (I)</i>	FMN	-60 mv
<i>Succinate déshydrogénase (II)</i>	FAD	-10 mv
<i>Glycérophosphate déshydrogénase</i>	FAD	mv
<i>Acyl-CoA déshydrogénase</i>	FAD	mv
<i>Electron Transfer Protein</i>	FAD	mv

RM 28

- Nous rencontrerons six enzymes à coenzymes flaviniques, qu'on appelle flavoprotéines.
- Certaines sont liées à un FAD, d'autres à un FMN.
- Le potentiel d'oxydoréduction du noyau flavine, influencé par l'environnement des radicaux des acides aminés du site de fixation du coenzyme est variable.
- Dans la dihydrolipoate déshydrogénase, qui est une sous-unité des α -cétoacide décarboxylases, le potentiel est de -290 mv, beaucoup plus bas que celui du noyau flavine isolé.
- Dans la succinate déshydrogénase, ou complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale, le potentiel est au contraire plus oxydant : -10 mv.
- Toutes les autres flavoprotéines ont des potentiels d'oxydoréduction situés entre ces deux extrêmes.

5.14 Coenzyme Q₁₀ = Ubiquinone 50

863

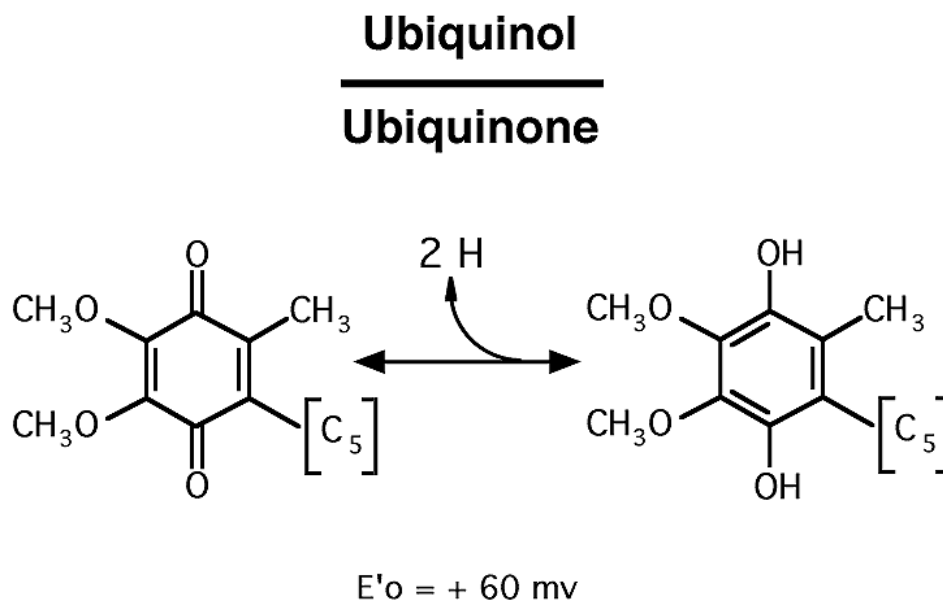


Coenzyme Q₁₀ = Ubiquinone 50

RM 29

- L'ubiquinone₅₀ ou coenzyme Q₁₀ est un coenzyme transporteur d'Hydrogène qui présente la particularité d'être liposoluble.
- Cette propriété est due à une longue chaîne hydrophobe constituée d'unités de 5 carbones qu'on appelle isoprènes. Cette unité étant répétée 10 fois, la chaîne comprend donc 50 atomes de Carbone.
- A l'extrémité de cette chaîne, un noyau aromatique représente la partie hydrophile du coenzyme. Ce noyau est substitué par 2 radicaux méthoxy-, un méthyl et la chaîne polyisoprénique. Il existe enfin deux fonctions cétone en para sur ce noyau qui est une quinone.
- La masse moléculaire du coenzyme Q est de 863 daltons.
- Ce coenzyme n'étant pas soluble dans l'eau, on ne le rencontre que dans des membranes lipidiques comme la membrane interne de la mitochondrie, où il peut diffuser librement parmi les phospholipides membranaires.
- Chez l'homme, la synthèse de l'ubiquinone se fait sans besoin d'aucune vitamine.

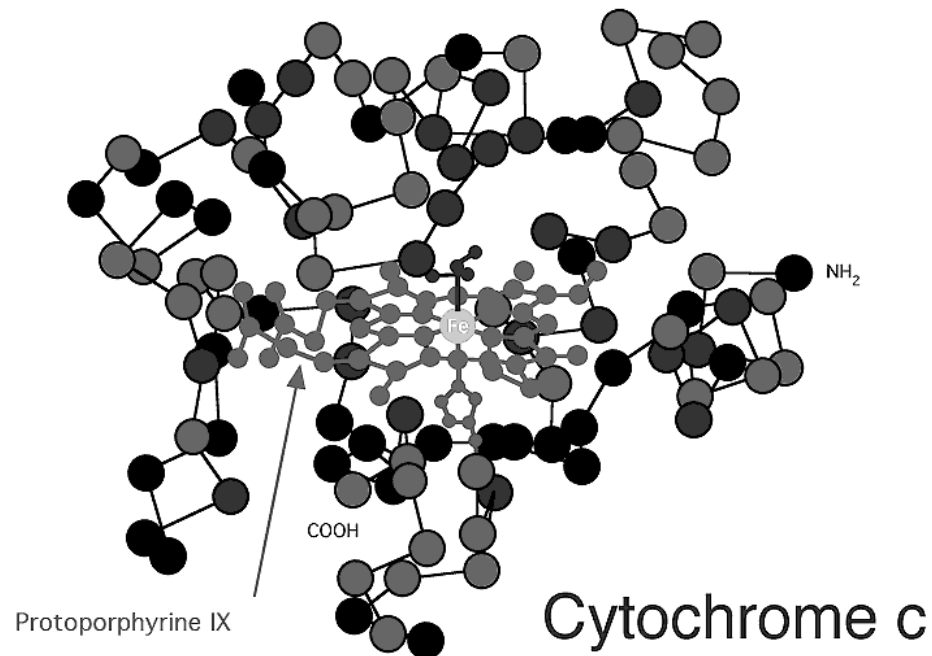
5.15 Ubiquinol/Ubiquinone



RM 30

- Le noyau quinone du coenzyme Q est réduit en noyau quinol lorsqu'on fixe 2 atomes d'hydrogène sur ses fonctions cétone.
- L'ensemble ubiquinone/ubiquinol (ou coenzyme Q/coenzyme QH₂) est un couple d'oxydo-réduction dont le potentiel standard est en moyenne de +60 mv.
- En fait, la réduction du coenzyme Q se fait en deux étapes, fixant successivement deux hydrogènes sur les atomes d'oxygène et passant par une semi-quinone intermédiaire QH•. Ces deux réductions successives se font à des potentiels différents et nécessitent par conséquent des mécanismes enzymatiques distincts.

5.16 Cytochrome c

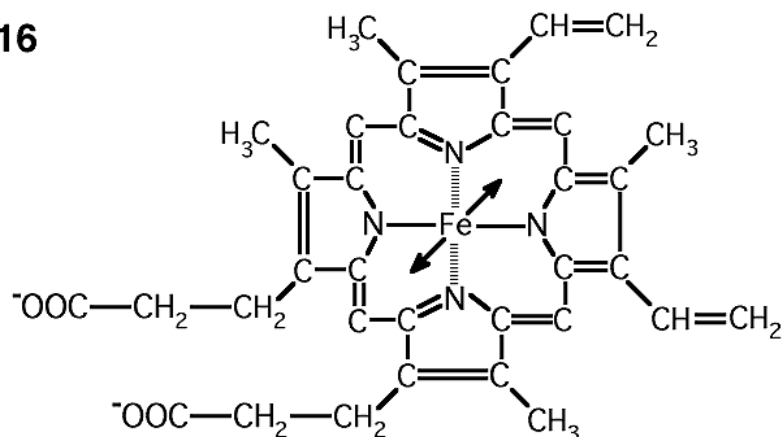


RM 32

- Les cytochromes sont des protéines contenant un coenzyme hémique lié, transporteur d'électrons.
- Sur cette image on voit la structure du cytochrome c, petite protéine de 104 acides aminés, qui comprend au centre une porphyrine colorée en vert. Cette porphyrine est centrée par un atome de Fer, en rouge sur le dessin.

5.17 Hème

616



Hème

RM 31

- Les cytochromes sont des coenzymes transporteurs d'électrons. La structure centrale des cytochromes est une porphyrine constituée de quatre noyaux pyrrol, comprenant chacun un atome d'Azote et 4 de Carbone. Les Carbones périphériques de ces noyaux sont substitués par des chaînes latérales courtes qui lient la porphyrine aux radicaux des acides aminés de la protéine.
- Au centre du noyau porphyrine, l'atome de Fer est lié par six valences (on dit hexacoordiné). 4 de ces directions fixent le Fer sur les 4 atomes d'azote de la porphyrine. Une valence du Fer est lié à un des azotes de l'histidine n° 18, et la dernière au soufre de la méthionine n° 80.
- Cette structure peut recevoir un électron supplémentaire, donc être réduite. L'électron transporté est situé dans une très vaste orbitale commune à tous les atomes de carbone aromatiques et à l'atome de Fer. Cette disposition facilite beaucoup les échanges d'électrons.

5.18 Cytochromes

Cytochromes

Enzyme	Cytochrome	λ	E'o
<i>Succinate déshydrogénase (II)</i>	b 558	558	-120 mv
<i>CoQ-cyt c oxydoréductase (III)</i>	b T	566	+15 mv
	b K	562	+95 mv
	c 1	553	+225 mv
<i>Cytochrome c</i>	c	550	+255 mv
<i>Cytochrome oxydase (IV)</i>	a	600	+285 mv
	a 3	604	+300 mv

RM 33

- En dehors du cytochrome c qui est un coenzyme libre, nous rencontrerons trois enzymes à coenzymes hémiques qu'on appelle cytochromes.
- Ces cytochromes absorbent la lumière dans plusieurs bandes du spectre de la lumière visible. La longueur d'onde d'une de ces bandes d'absorption (λ sur ce tableau) sert à distinguer ces coenzymes. A cause de cette absorption les cytochromes sont colorés en rouge brun ; ce sont eux qui donnent leur couleur caractéristique aux organes riches en mitochondries, comme le foie et le cœur.
- Le potentiel d'oxydoréduction du noyau des cytochromes, influencé par l'environnement des radicaux des acides aminés du site de fixation, est variable.
- Dans la succinate déshydrogénase, on trouve un cytochrome b_{558} (à cause de la longueur d'onde d'absorption de 558 nm) dont le potentiel d'oxydoréduction est très bas = -120 mv. Dans la cytochrome oxydase au contraire le cytochrome a_3 , qui est associé à un atome de Cuivre, possède un potentiel d'oxydoréduction plus grand que 300 mv.
- Tous les autres cytochromes ont un potentiel d'oxydoréduction compris entre ceux de ces deux cas extrêmes.

Partie III

La chaîne respiratoire mitochondriale

Rappel des objectifs

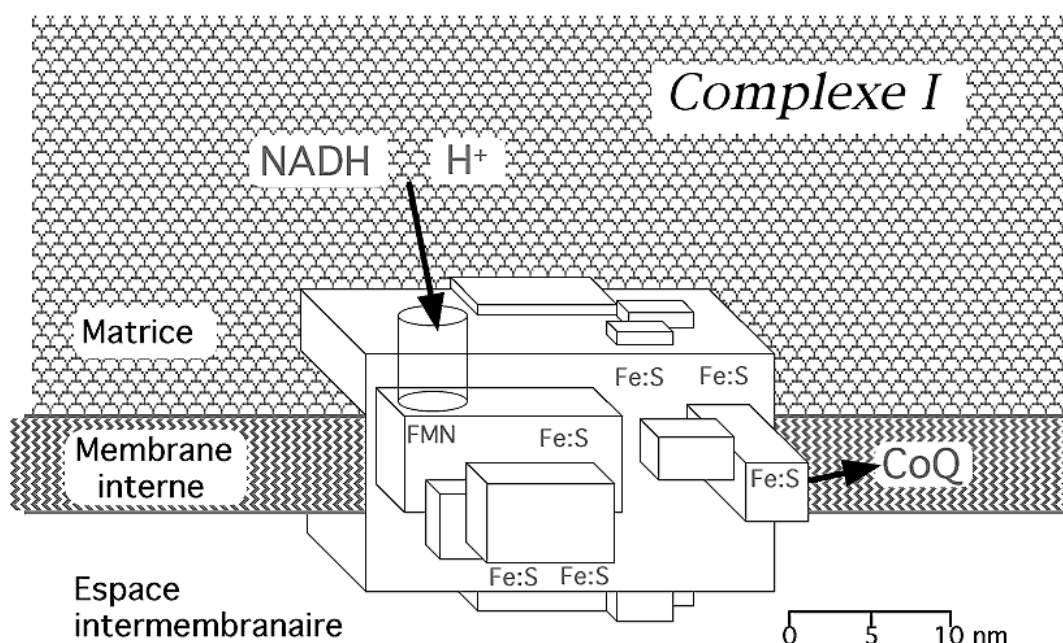
- Connaître¹ les cinq complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire mitochondriale (localisation, structure, réactions catalysées, énergie produite). Définir² et donner des exemples³ d'inhibiteurs et de découplants de cette chaîne respiratoire.

-
1. **Connaître** : nommer un **corps** dont on voit la formule développée ; énumérer les molécules simples dans une **molécule** complexe et nommer les liaisons qui les unissent ; dessiner une **structure**, écrire l'équation chimique et thermodynamique d'une **réaction** ou expliquer une expérience mettant en évidence une **propriété** physique ou chimique.
 2. **Définir** : préciser dans une phrase concise l'essence d'un objet ou les limites d'un concept en excluant toute notion étrangère et en comprenant toutes les variations possibles de l'objet ou du concept cerné.
 3. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.

Chapitre 6

Chaîne Respiratoire Mitochondriale = CRM

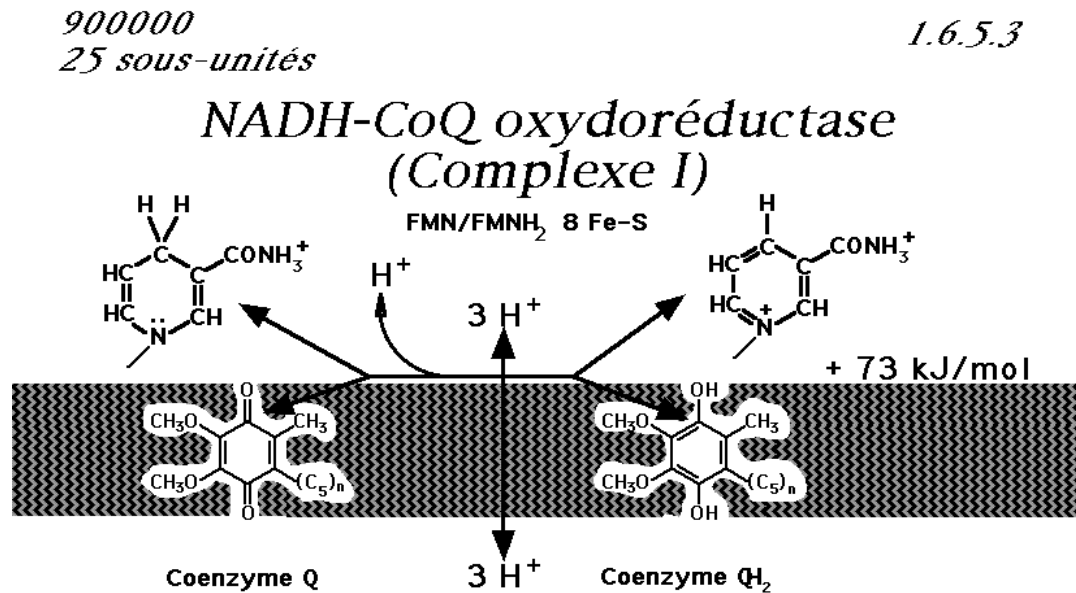
6.1 Complexe I



RM 34

- L'oxydation de ces coenzymes transporteurs d'hydrogène ou d'électrons est pour la mitochondrie une source directe d'énergie pour la phosphorylation de l'ADP. Cette synthèse est assurée par une voie métabolique appelée chaîne respiratoire mitochondriale.
- Les enzymes de cette voie métabolique sont situées dans la membrane interne de la mitochondrie. Sur cette image, cette membrane est représentée par sa face matricielle dans la partie haute de l'image. Au dessous de la coupe de cette membrane, se situe l'espace intermembranaire.
- La NADH-Coenzyme Q oxydoréductase est la première enzyme de cette voie métabolique. Elle est située dans la membrane interne et dépasse largement sur les deux faces. Elle est constituée de sous-unités et de cofacteurs liés. Les sous-unités sont marquées par des parallélogrammes en jaune et les cofacteurs en vert : on aperçoit un flavine mononucléotide et des cofacteurs liés constitués d'atomes de fer et de soufre (on les appelle centres Fer-Soufre) au nombre de 6. L'hydrogène qui est le substrat de l'enzyme est apporté par le coenzyme NADH, et transféré par l'enzyme vers le coenzyme Q présent dans les lipides de la membrane.

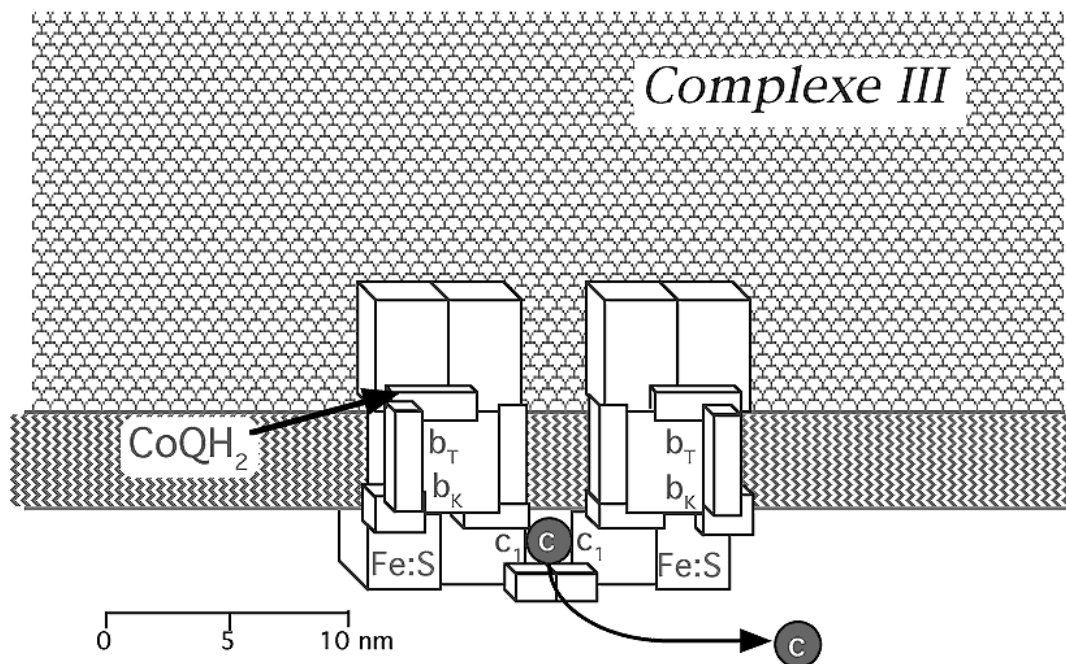
6.2 NADH-CoQ oxydoréductase (complexe I)



RM 35

- La NADH-Coenzyme Q oxydoréductase ou Complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale est une énorme protéine d'une masse de 900000 daltons comprenant 45 sous-unités.
- Elle catalyse l'oxydation du coenzyme NADH, dont le potentiel d'oxydoréduction est de -320 mv, en présence d'un proton.
- Les hydrogènes permettent de réduire le coenzyme Q de la membrane, dont le potentiel d'oxydoréduction est de +60 mv, en coenzyme QH₂.
- Cette réaction d'oxydoréduction couplée est exergonique et libère 73 kJ/mol. Une partie de ces 73 kJ est utilisée par l'enzyme pour déplacer des protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire. Ce pompage de protons est donc couplé à la réaction d'oxydoréduction.
- Dans les cellules, le rapport des concentrations NADH/NAD⁺ est inférieur à l'unité, de sorte que la réaction produit moins de chaleur que dans les conditions standard.

6.3 Complexe III



RM 36

- La Coenzyme Q-cytochrome c oxydoréductase est l'enzyme suivante de cette voie métabolique. Elle est située dans la membrane interne et dépasse largement sur les deux faces. Elle est constituée de 2 moitiés identiques contenant les mêmes coenzymes liés. On aperçoit les noyaux hèmes appelés b_T, b_K (cytochrome b) et c₁ ainsi qu'un centre Fer-Soufre (ferredoxine).
- Les atomes d'hydrogène qui sont le substrat de l'enzyme sont apportés par le coenzyme QH₂ ; leurs électrons sont transférés par l'enzyme vers le cytochrome c qui se déplace dans l'espace intermembranaire.

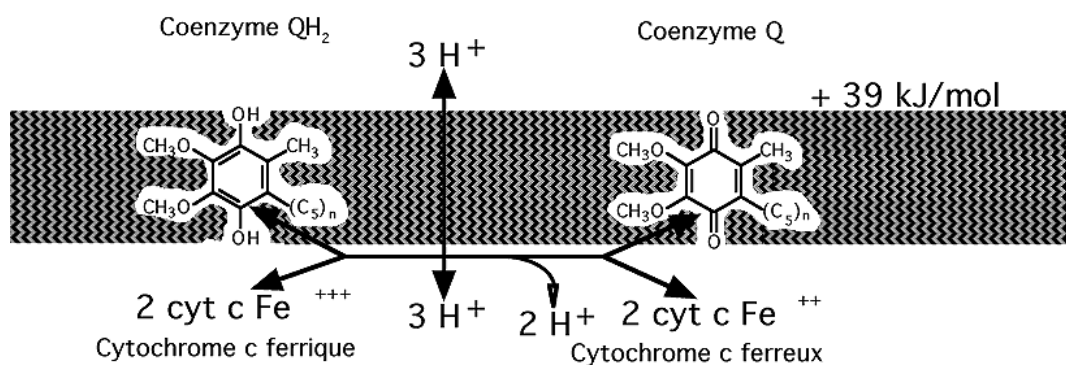
6.4 CoQ-cyt c oxydoréductase (complexe III)

600000
24 sous-unités

1.10.2.2

CoQ-cyt c oxydoréductase (Complexe III)

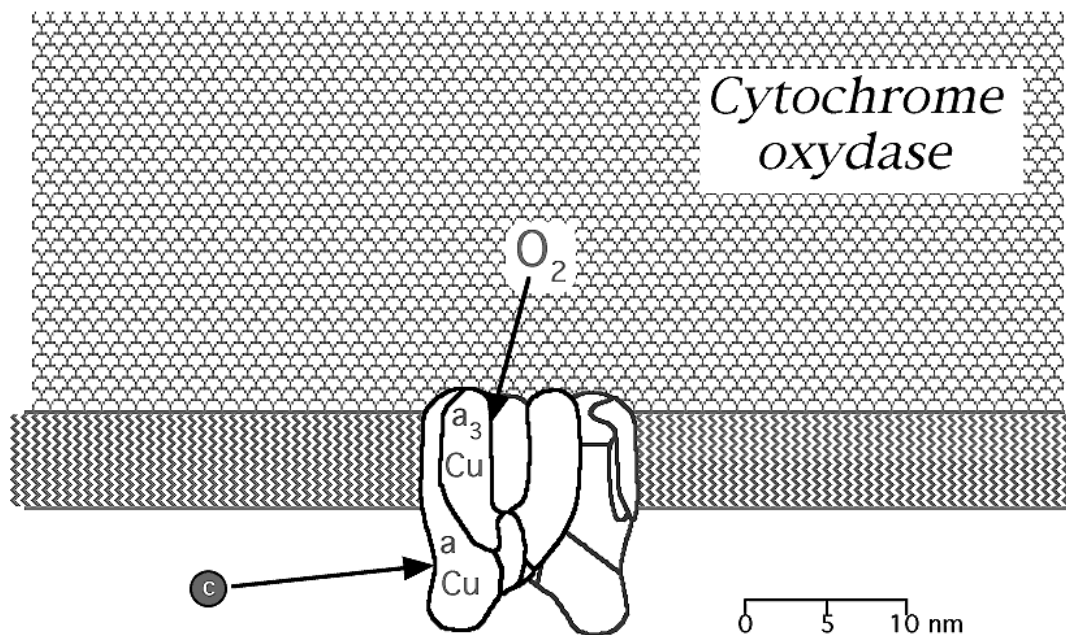
cyt bT cyt bK Fe-S cyt c1



RM 37

- La coenzyme Q-cytochrome c oxydoréductase ou Complexe III de la chaîne respiratoire mitochondriale est un dimère dont chaque moitié a une masse de 300000 daltons et est constituée de 12 sous-unités.
- Elle catalyse l'oxydation du coenzyme QH₂, soluble dans la membrane, dont le potentiel d'oxydoréduction est de +60 mv. Les électrons permettent de réduire deux molécules de cytochrome c ferrique en cytochrome c ferreux, dont le potentiel d'oxydoréduction est de +255 mv.
- Cette réaction d'oxydoréduction couplée est exergonique et libère 39 kJ/mol. Cette énergie est utilisée par l'enzyme pour déplacer des protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire. Ce pompage de protons est donc couplé à la réaction d'oxydoréduction.

6.5 Complexe IV



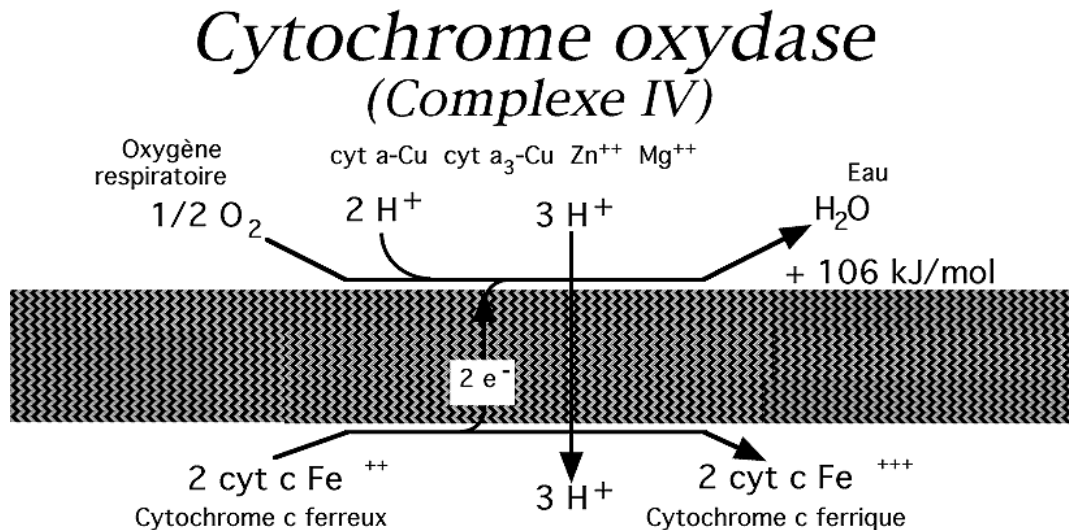
RM 38

- La cytochrome oxydase est l'enzyme suivante de la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle est située dans la membrane interne et dépasse surtout sur la face intermembranaire.
- Elle est constituée de 2 moitiés identiques contenant les mêmes coenzymes liés. On aperçoit le cytochrome qui contient deux noyaux hèmes appelés a et a₃ chacun d'entre eux étant associé à un atome de Cuivre.
- Les électrons qui sont le substrat de l'enzyme sont apportés par le cytochrome c de l'espace intermembranaire puis transférés par l'enzyme vers l'oxygène de la respiration qui diffuse des vaisseaux vers la matrice des mitochondries.

6.6 Cytochrome oxydase (complexe IV)

400000
26 sous-unités

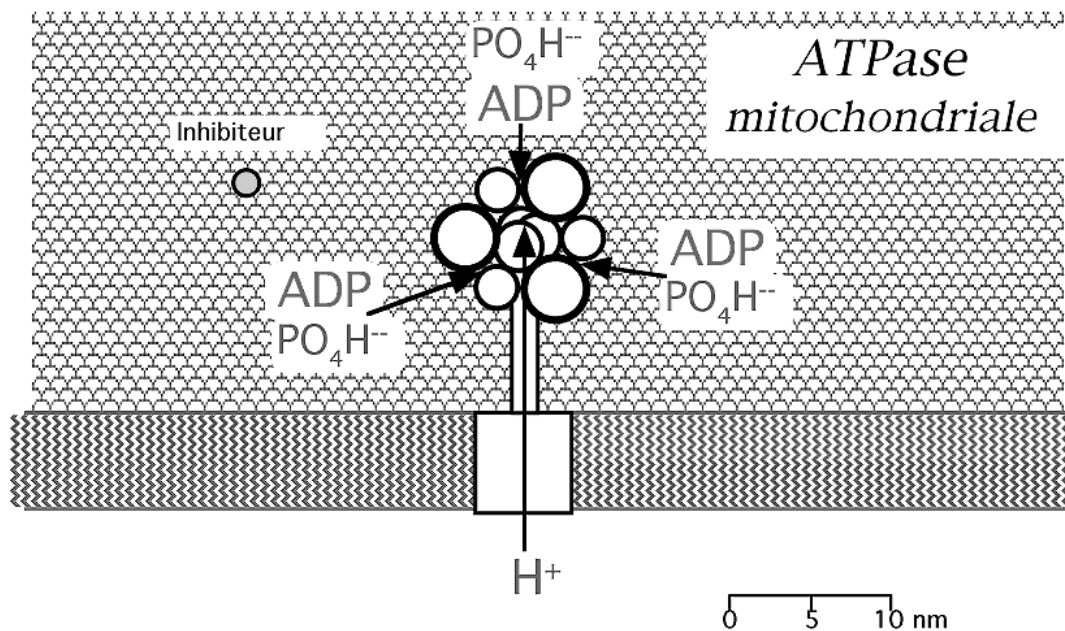
1.9.3.1



RM 39

- La cytochrome oxydase ou Complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale est un dimère dont chaque moitié a une masse de 162000 daltons et est constituée de 8 sous-unités.
- Elle catalyse l'oxydation du cytochrome c ferreux, dont le potentiel d'oxydoréduction est de +255 mv.
- Les électrons permettent de réduire un atome d'oxygène en eau au potentiel d'oxydoréduction de +810 mv.
- Cette réaction d'oxydoréduction couplée est exergonique et libère 106 kJ/mol. Une partie de ces 106 kJ est utilisée par l'enzyme pour déplacer des protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire. Ce pompage de protons est donc couplé à la réaction d'oxydoréduction.
- Dans les cellules, le rapport des concentrations du cytochrome c réduit et oxyde n'est pas égal à l'unité et l'Oxygène est beaucoup moins abondant que l'eau, de sorte que la réaction produit moins de chaleur que dans les conditions standard.

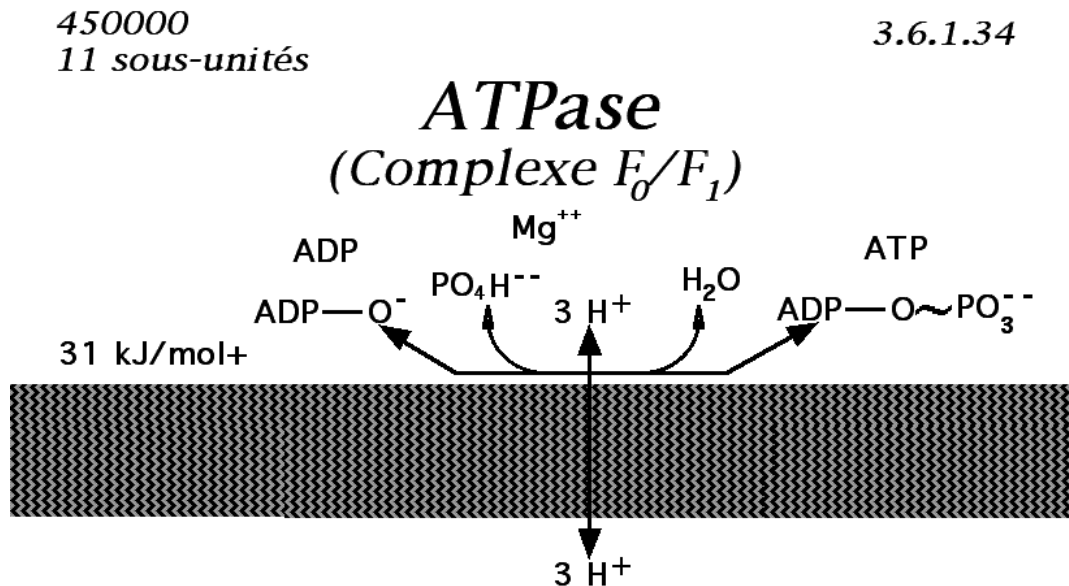
6.7 Complexe F₀-F₁



RM 40

- L'ATPase mitochondriale est la dernière enzyme de la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle est constituée d'une partie membranaire insérée dans la membrane interne de la mitochondrie, et d'une tête (appelée corpuscule de GREEN) qui dépasse fortement de la membrane vers la matrice mitochondriale et se voit très nettement au microscope électronique.
- Cette tête est formée de plusieurs sous-unités qui produisent l'ATP dans la mitochondrie.

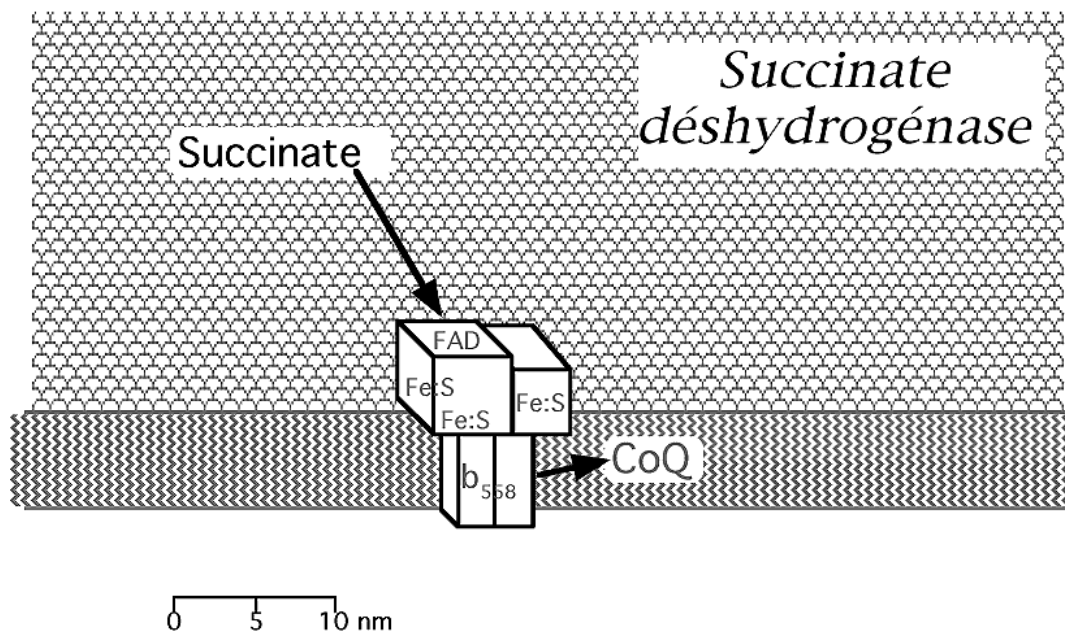
6.8 ATPase mitochondriale (complexe F₀-F₁)



RM 41

- L'ATPase mitochondriale est une protéine complexe constituée de 11 sous-unités différentes atteignant la masse totale de 450000 daltons.
- Contrairement aux autres enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale, elle pompe les protons de l'espace intermembranaire vers la matrice. Ce faisant, elle récupère l'énergie que les autres enzymes de la chaîne utilisent pour accumuler les protons dans l'espace intermembranaire. Cette énergie est couplée à la réaction de phosphorylation de l'ADP par un phosphate minéral en présence de Magnésium, réaction endergonique qui consomme 31 kJ/mol.
- Dans les cellules, le rapport des concentrations ATP/ADP est très supérieur à l'unité, de sorte que la réaction consomme plus d'énergie que dans les conditions standard.

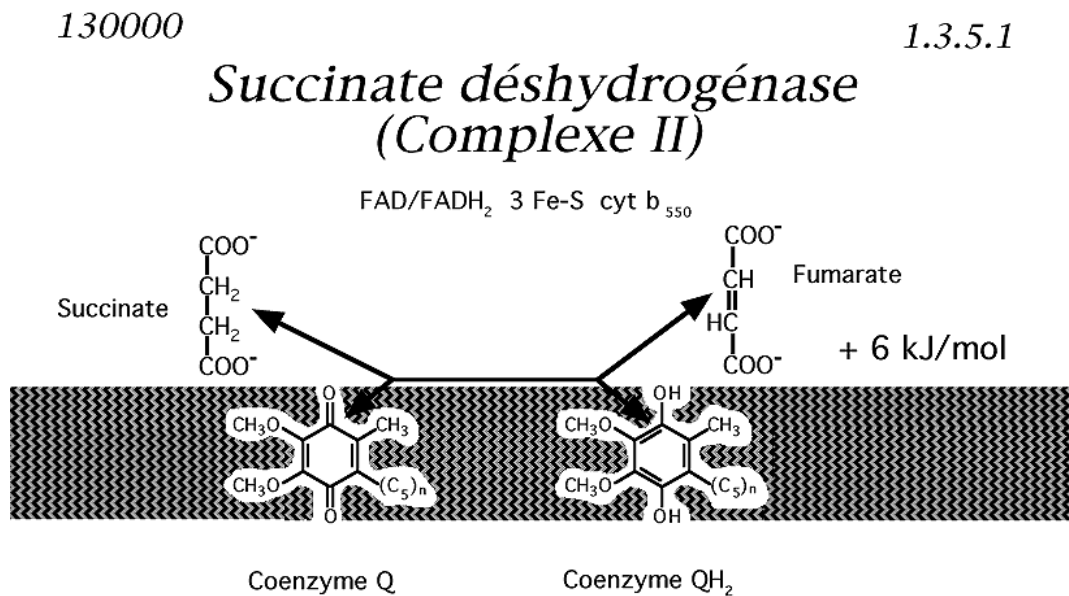
6.9 Complexe II



RM 42

- La succinate déshydrogénase est une enzyme de la membrane interne de la mitochondrie faisant partie de deux voies métaboliques, le cycle de KREBS et la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle est constituée de quatre chaînes d'acides aminés dont deux sont incluses dans la membrane interne de la mitochondrie, deux autres étant seulement liées aux premières sur la face matricielle de la membrane.
- Le succinate substrat de l'enzyme, est oxydé en fumarate par les sous-unités internes, qui contiennent un coenzyme FAD lié et plusieurs centres Fer-Soufre.
- Les hydrogènes sont transférés au coenzyme Q de la membrane par les sous-unités enchassées dans celle-ci, où on trouve un cytochrome b₅₅₈.

6.10 Succinate déshydrogénase (complexe II)



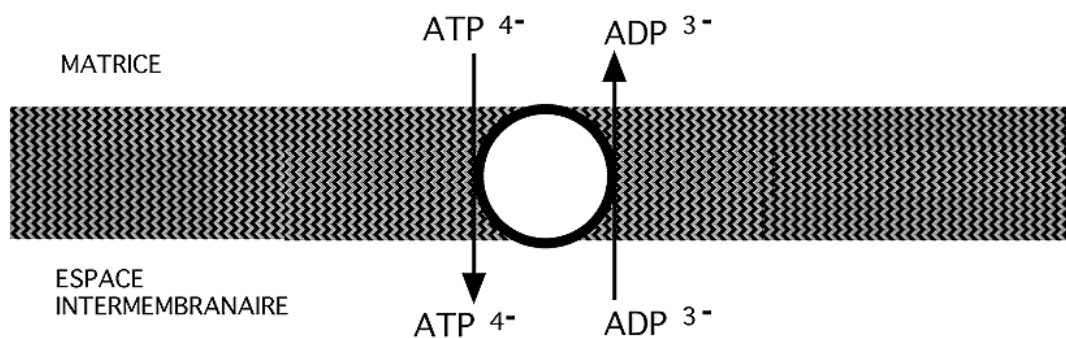
RM 43

- La succinate déshydrogénase ou complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale, est donc une petite protéine de 130000 daltons, constituée de 4 sous-unités.
- Elle catalyse l'oxydation du succinate en fumarate, réaction du cycle de KREBS, dont le potentiel d'oxydoréduction est d'environ +30 mv. Les hydrogènes servent à réduire le coenzyme Q de la membrane interne. Le potentiel d'oxydoréduction de ce dernier n'étant que de +60 mv, l'énergie libérée par cette réaction n'est pas suffisante pour qu'il y ait un pompage de protons au niveau de ce complexe II.
- D'autres flavoprotéines situées sur cette face interne de la membrane interne de la mitochondrie peuvent aussi réduire le coenzyme Q de la chaîne respiratoire en oxydant divers substrats du métabolisme, comme le glycérophosphate ou les acyl-coenzymes A.

6.11 ATP/ADP translocase

116000
4 sous-unités
Isoformes

ATP/ADP translocase

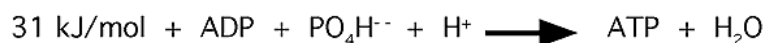
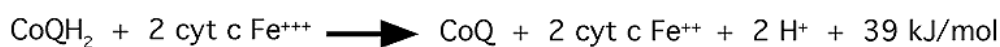
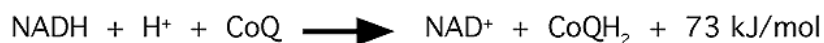


RM 45

- Une protéine de la membrane interne de la mitochondrie permet le transport de l'ATP synthétisé de la matrice vers l'espace intermembranaire : c'est l'ATP translocase. C'est une protéine à quatre sous-unités dont la masse est de 29000 daltons.
- Elle facilite le transport d'une molécule d'ATP porteuse de 4 charges négatives de la matrice vers l'espace intermembranaire, en échange d'une molécule d'ADP porteuse de trois charges négatives dans l'autre sens.
- La vitesse de ce transport d'ADP vers la matrice est l'étape la plus lente de la chaîne respiratoire mitochondriale dans les conditions physiologiques et c'est donc cette translocase qui contrôle la vitesse de la chaîne.
- Une autre protéine transporteuse, la Porine, permet enfin à l'ATP de franchir la membrane externe de la mitochondrie pour sortir dans le cytoplasme.

6.12 Réactions des cinq complexes

Réactions des cinq complexes



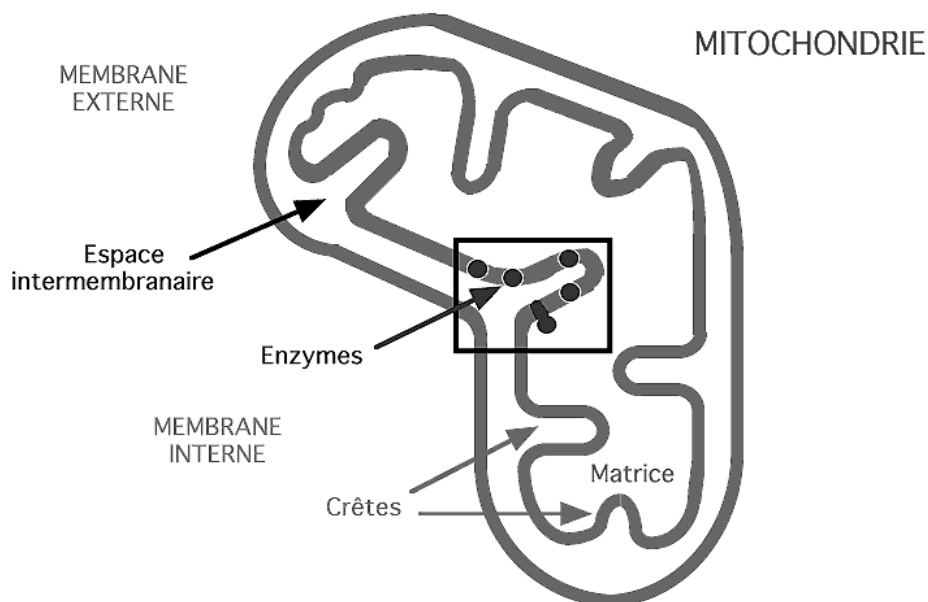
RM 44

- Ecrivons successivement les réactions catalysées en les équilibrant de telle manière que le nombre d'hydrogènes ou d'électrons transportés soit toujours de 2.
- Notons que toutes les réactions d'oxydoréduction qui vont d'un potentiel bas vers un plus élevé sont exergoniques.
- La réaction de synthèse de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate est endergonique.

Chapitre 7

Bilans et schémas généraux de la CRM

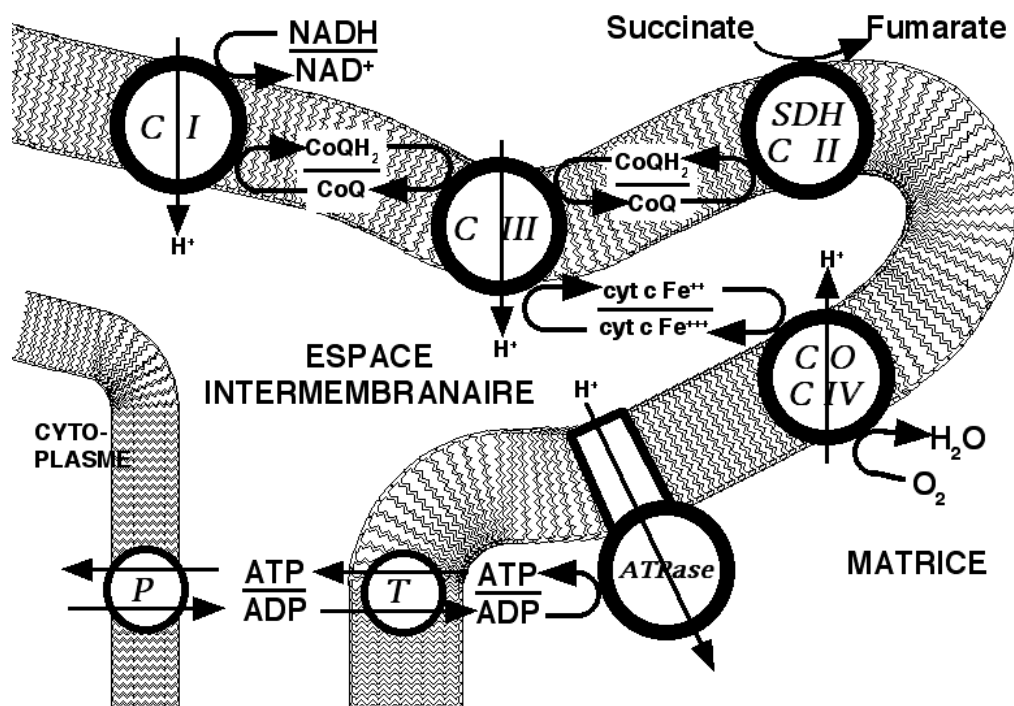
7.1 Mitochondrie



RM 44/1

- La respiration cellulaire est un mode de production de liaisons riches en énergie (sous forme d'ATP) qui se caractérise par des oxydations phosphorylantes :
 - actives au sein d'une membrane riche en cytochromes
 - dont l'accepteur final d'électrons est l'Oxygène
 - dont l'intermédiaire entre oxydation et phosphorylation (couplage) est un gradient ionique doublé d'un potentiel de membrane.
- Elle se distingue des fermentations, qui produisent aussi des liaisons riches en énergie (sous forme d'ATP) par des oxydations phosphorylantes :
 - actives au sein d'un compartiment soluble (cytoplasme par exemple)
 - dont l'accepteur d'électrons n'est pas l'Oxygène (par exemple le pyruvate)
 - dont les intermédiaires entre oxydation et phosphorylation (couplage) sont des molécules riches en énergie (par exemple 1,3 diphosphoglycérate).
- La mitochondrie est le siège de la respiration. Elle comporte une double membrane : membrane externe et membrane interne séparées par l'espace intermembranaire. A l'intérieur de la membrane interne est un compartiment soluble appelé matrice. Les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale sont situées dans la membrane interne de la mitochondrie.
- Le schéma général de la chaîne mitochondriale (RM 46) est expliqué sur un agrandissement de la partie encadrée de cette mitochondrie.

7.2 Chaîne Respiratoire Mitochondriale (schéma général)



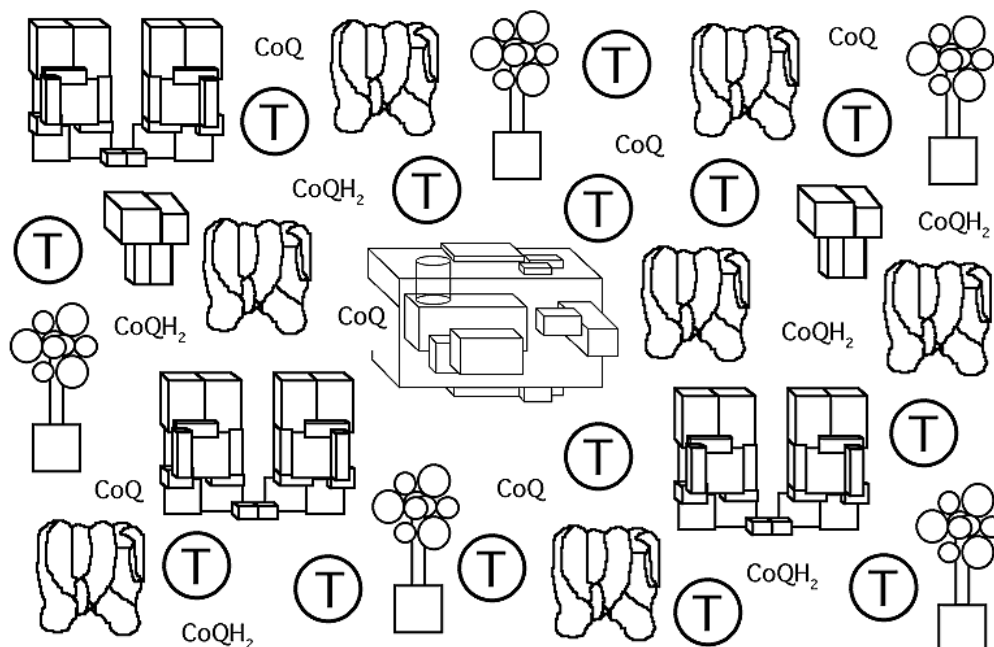
RM 46

- Pour comprendre ces bilans, il faut examiner le fonctionnement d'ensemble de cette voie métabolique. La chaîne respiratoire mitochondriale est associée aux crêtes de la membrane interne des mitochondries dont une est schématisée sur ce dessin. Cette membrane sépare la matrice (à droite) de l'espace intermembranaire (à gauche). Dans la membrane interne, on rencontre les principaux complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire, symbolisés par des cercles jaunes.
- Les substrats et les produits, portés par des coenzymes, sont des couples d'oxydoréduction indiqués sur ce dessin par le rapport forme réduite sur forme oxydée.
- Le complexe I, en haut à gauche, oxyde le NADH en NAD^+ , réduit le coenzyme Q en coenzyme QH_2 et pompe des protons de la matrice vers l'espace intermembranaire.
- Le complexe II, en haut à droite oxyde le succinate en fumarate et réduit le coenzyme Q en coenzyme QH_2 .
- Le complexe III, en haut au milieu, oxyde le coenzyme QH_2 en coenzyme Q, réduit le cytochrome c ferrique en cytochrome c ferreux et pompe des protons de la matrice vers l'espace intermembranaire.
- Le complexe IV, en bas à droite, oxyde le cytochrome c ferreux en cytochrome c ferrique, réduit l'oxygène en eau et pompe des protons de la matrice vers l'espace intermembranaire.
- L'activité de pompage des protons par les complexes I, III et IV conduit à une grande diffé-

rence de concentration des protons : on dit qu'il s'établit un gradient de concentration de protons. Ce gradient se manifeste par une différence de pH entre la matrice et l'espace intermembranaire, ce dernier étant plus acide que la matrice.

- Le complexe F_0-F_1 , en bas, laisse, au contraire, revenir les protons de l'espace intermembranaire vers la matrice et utilise l'énergie produite pour phosphoryler l'ADP en ATP. Deux protéines transporteuses (ATP-translocase et porine) permettent enfin au coenzyme ATP/ADP de passer à travers les membranes.

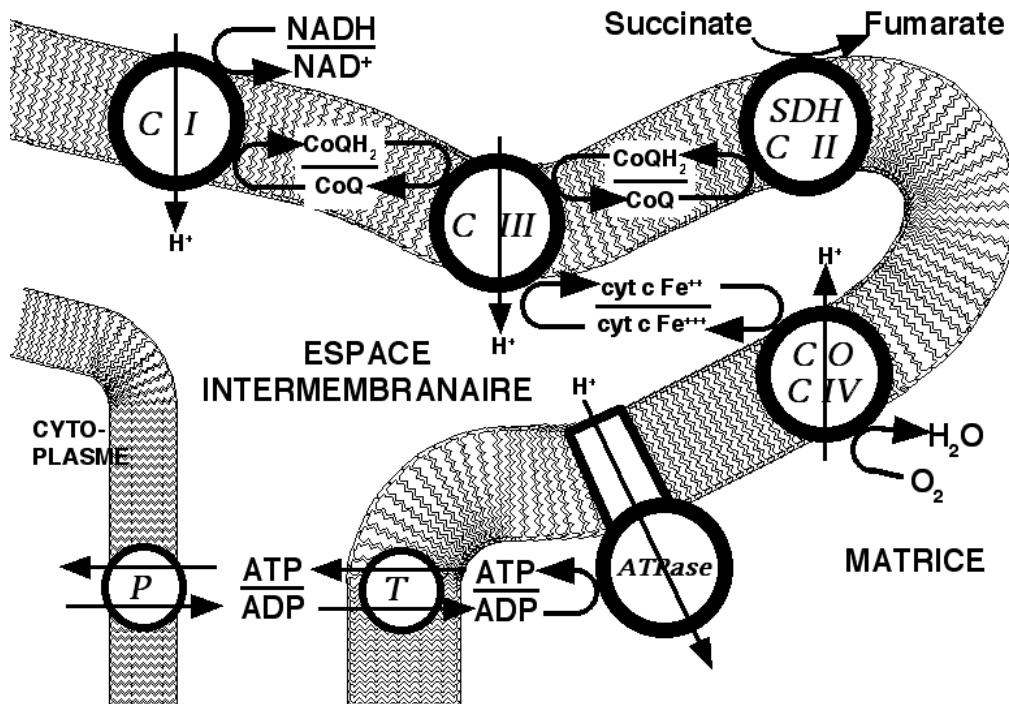
7.3 Membrane interne



RM 46/1

- Les cinq complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale ne sont pas présents dans la membrane interne à la même fréquence : ainsi pour une molécule de complexe I au centre d'une unité de surface de la membrane interne, on trouve 2 succinate-déshydrogénases, 3 complexes III, 6 ou 7 cytochrome-oxydases et 4 ou 5 ATPases. Tout autour de ces complexes, la membrane contient encore un très grand nombre de translocases à ATP (environ 10 % des protéines de la membrane) et de nombreuses enzymes appartenant à d'autres voies métaboliques.
- La membrane interne de la mitochondrie est une membrane riche en protéines (75 %) le reste étant constitué de lipides. Certains de ces lipides sont spécifiques de cette membrane comme les cardiolipides et l'ubiquinone (coenzyme Q).

7.4 Régulation par l'ADP



RM 46/2

- Examinons les effets des variations des concentrations d'ATP et d'ADP comme régulateurs de la chaîne respiratoire mitochondriale.
- Au repos la concentration d'ATP est très supérieure à celle de l'ADP dans le cytoplasme aussi bien que dans la mitochondrie. Lors d'un effort considérable la concentration d'ATP diminue sensiblement mais rarement de plus de 50 % : les variations de la concentrations d'ATP sont donc faibles. Au contraire, l'ADP dont la concentration est très faible au repos, s'élève à des taux de 10 à 100 fois plus élevés dès le début de l'effort.
- L'augmentation du taux de l'ADP cytoplasmique active les protéines de transport des membranes mitochondriales et provoque l'entrée de l'ADP dans la matrice de la mitochondrie, où le taux de l'ADP augmente par conséquent dans les mêmes proportions que dans le cytoplasme.
- L'augmentation du taux d'ADP facilite par effet de substrat l'activité de l'ATPase qui phosphoryle aussitôt cet ADP en ATP en utilisant l'énergie des protons de l'espace intermembranaire qu'elle laisse entrer dans la matrice. Il en résulte une diminution du gradient de protons autour de la membrane interne.
- La diminution du gradient de protons facilite à son tour le pompage des protons de la matrice vers l'espace intermembranaire par les complexes I, III et IV de la chaîne respiratoire. Les réactions d'oxydoréduction couplées à ce pompage sont donc aussi facilitées avec une accélération de l'oxydation des substrats (NADH et succinate) et de la consommation d'oxygène.
- En somme, la seule augmentation du taux d'ADP dans la matrice de la mitochondrie (grâce à

l'ADP/ATP translocase) suffit à accélérer toutes les réactions des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Réciproquement l'absence d'ADP dans la matrice provoque l'arrêt des oxydations de toutes les enzymes.

7.5 Chaîne respiratoire mitochondriale (définition)

CHAINE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE :

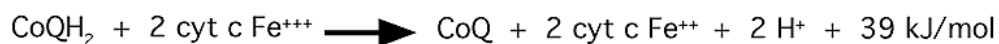
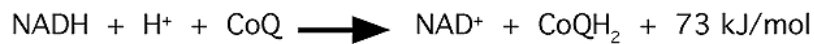
- **Voie métabolique de la mitochondrie permettant l'oxydation des coenzymes transporteurs d'hydrogène ou d'électrons par l'oxygène de la respiration et la phosphorylation couplée de l'ADP en ATP**

RM 47

- La chaîne respiratoire est un ensemble de réactions catalysées par de gros complexes enzymatiques de la membrane interne des mitochondries, dont l'effet est le couplage de l'oxydation des coenzymes transporteurs d'hydrogène comme le NADH ou le coenzyme QH₂, en présence d'oxygène avec la phosphorylation de l'ADP en ATP.
- Cette voie métabolique nécessite la présence des cinq complexes enzymatiques avec leurs cofacteurs liés, des coenzymes libres NAD, coenzyme Q, cytochrome c et ADP, de phosphate, de protons et de Magnésium, et enfin de substrats comme l'Oxygène, le succinate, le glycérophosphate ou les acyl-coenzymes A.

7.6 Oxydation du NADH (bilan)

Oxydation du NADH

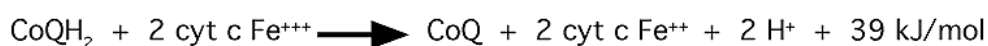
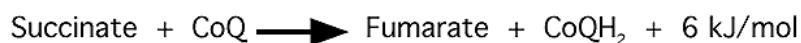


RM 47/1

- Examinons maintenant le bilan de la voie métabolique en fonction des enzymes qui vont agir :
- 1° l'oxydation du NADH par l'oxygène fait intervenir les complexes I, III et IV de la chaîne respiratoire. En faisant la somme des réactions de ces 3 enzymes, nous voyons que cette réaction libère une très grande quantité d'énergie, proportionnelle à la différence de potentiel parcourue : de -320 à +810 = 1130 mv.

7.7 Oxydation du succinate (bilan)

Oxydation du Succinate

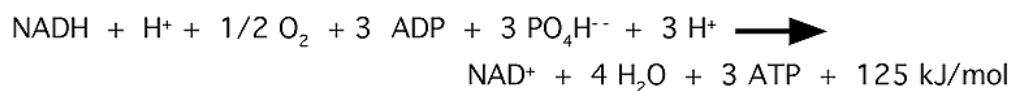
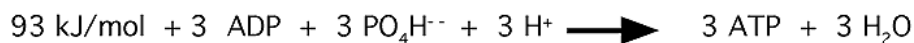
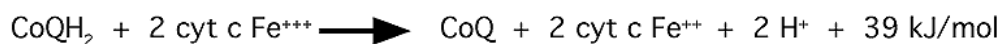
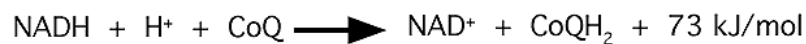


RM 47/2

- 2° l'oxydation des substrats des différentes flavoprotéines par l'oxygène fait intervenir les complexes II, III et IV de la chaîne respiratoire. En faisant la somme des réactions de ces 3 enzymes, nous voyons que cette réaction libère une très grande d'énergie.
- Dans les deux cas, cette énergie serait libérée en chaleur et il en résulterait une insupportable augmentation de la température. En fait, une part de cette énergie est utilisée par le complexe F_0-F_1 pour faire la synthèse de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate.

7.8 Oxydation phosphorylante du NADH (bilan)

Oxydation phosphorylante du NADH

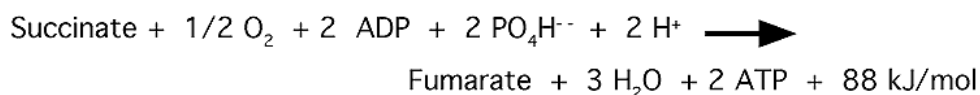
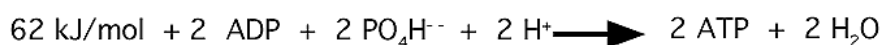
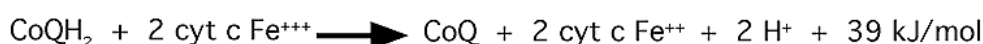
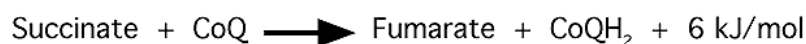


RM 47/3

- 3° l'oxydation phosphorylante du NADH par l'oxygène fait intervenir les complexes I, III et IV plus le complexe F₀-F₁ de la chaîne respiratoire. En faisant la somme des réactions de ces 4 enzymes, nous voyons que cette réaction ne libère plus que 125 kJ/mol, mais s'accompagne de la synthèse de 3 liaisons riches en énergie.
- Dans les cellules, où le rapport des concentrations de NADH/NAD⁺ est très inférieur à l'unité (et où l'Oxygène est évidemment beaucoup moins concentré que l'eau), la chaleur dégagée est beaucoup plus faible que ne l'indique cette équation.

7.9 Oxydation phosphorylante du succinate (bilan)

Oxydation phosphorylante du Succinate



RM 47/4

- 4° l'oxydation phosphorylante des substrats des différentes flavoprotéines par l'oxygène fait intervenir les complexes II, III et IV plus le complexe F₀-F₁ de la chaîne respiratoire. En faisant la somme des réactions de ces 4 enzymes, nous voyons que cette réaction ne libère plus que 88 kJ/mol, mais s'accompagne de la synthèse de 2 liaisons riches en énergie.
- Dans les cellules, où le rapport des concentrations de succinate/fumarate est un peu inférieur à l'unité (et où l'Oxygène est évidemment beaucoup moins concentré que l'eau), la chaleur dégagée est beaucoup plus faible que ne l'indique cette équation.

Chapitre 8

Inhibiteurs et découplants de la CRM

8.1 Effecteur

EFFECTEUR :

- **Corps chimique qui par sa liaison avec l'enzyme modifie la vitesse de la réaction enzymatique**
 - soit en l'accélérant : **Activateur**
 - soit en la ralentissant : **Inhibiteur**

RM 48

- D'autres molécules peuvent intervenir pour ralentir les réactions de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ce sont les inhibiteurs de la chaîne respiratoire mitochondriale. Compte tenu de l'importance vitale de cette voie métabolique pour notre organisme, la plupart de ces inhibiteurs sont des poisons dangereux.

8.2 Inhibiteurs de la chaîne respiratoire mitochondriale

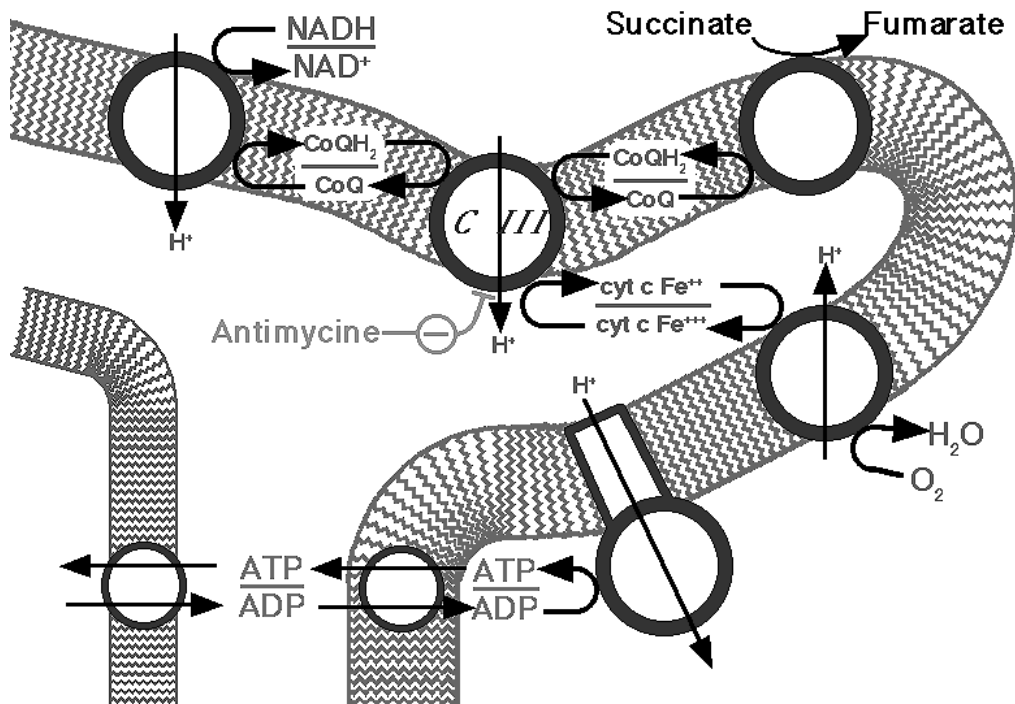
Inhibiteurs de la Chaîne Respiratoire Mitochondriale

- **Complexe I : Roténone, Barbituriques, Meperidine (Dolosal)**
- **Complexe II : Malonate, Thénoyltrifluoroacétone (TTFA)**
- **Complexe III : Antimycine A₁, Myxothiazol, Dimercaprol (BAL)**
- **Complexe IV : Cyanure, Oxyde de Carbone**
- **Complexe F₀-F₁ : Oligomycine, Dicyclohexylcarbodiimide (DCCD)**
- **ATP translocase : Atractylate, Bongkrékate**

RM 49

- Le complexe I peut être inhibé par la roténone, extraite des racines de certaines Légumineuses et utilisée comme poison de pêche par les indiens de Guyane ; certains médicaments sédatifs comme les barbituriques ou le Dolosal ont aussi cet effet.
- Le malonate est un petit diacide connu comme inhibiteur du complexe II, compétitif vis à vis du succinate. Le TTFA est un chélateur de métaux lourds utilisé pour le dosage de l'Uranium.
- Les inhibiteurs du complexe III sont l'antimycine A et le myxothiazol qui agissent respectivement aux niveaux du cytochrome bK et du centre Fer-Soufre, et le BAL qui est un autre chélateur des métaux lourds, utilisé comme antidote de gaz de combat.
- L'oxyde de carbone et les cyanures sont des inhibiteurs des enzymes ayant l'Oxygène pour substrat, comme la cytochrome oxydase.
- L'oligomycine B est un antibiotique qui inhibe l'activité de l'ATPase, de même que le DCCD, réactif des radicaux acides.
- Enfin, l'atractyloside est un poison d'un chardon d'Afrique du Nord dont la partie aglycone (l'atractylate) inhibe la protéine de transport de l'ATP à travers la membrane interne. Le bongkrékate, qui est présent dans les tourteaux d'arachide avariés, inhibe aussi cette translocase.

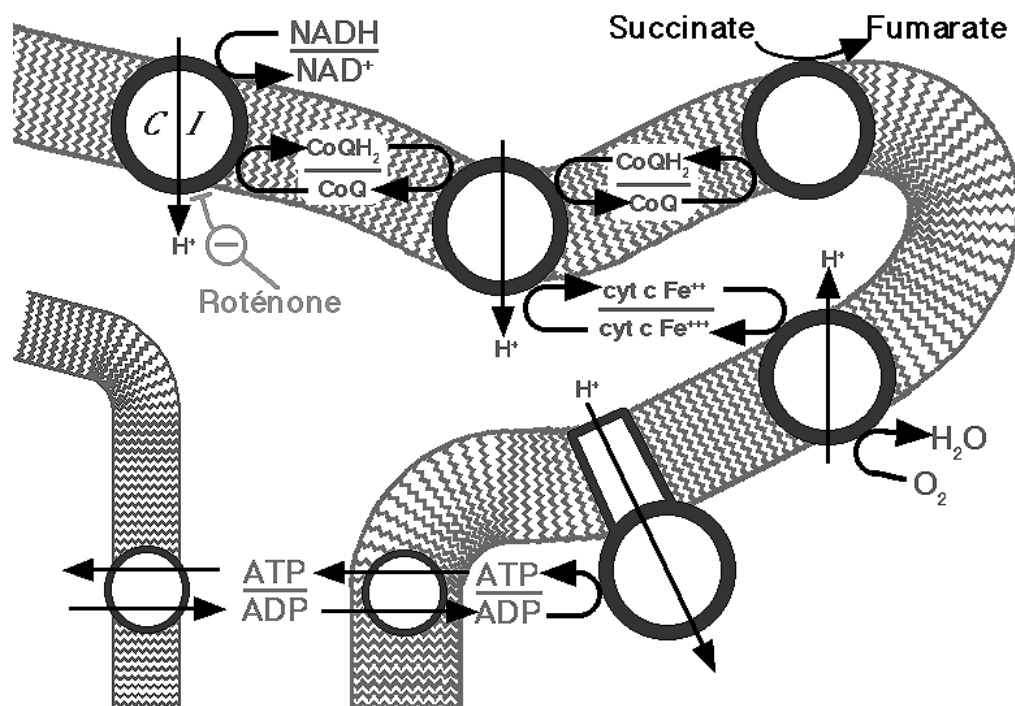
8.3 Exemple d'inhibiteur de la CRM : l'antimycine



RM 50

- Examinons à titre d'exemple l'effet de l'Antimycine A sur la chaîne respiratoire mitochondriale.
- L'inhibition de la coenzyme Q-cytochrome c oxidoréductase ou complexe III, ralentit l'utilisation par ce complexe du coenzyme QH_2 , donneur d'hydrogène, et du cytochrome c ferrique, receveur d'électrons.
- Le ralentissement de la réoxydation du coenzyme Q privera les complexes I et II de leur coenzyme accepteur d'hydrogène, ce qui va entraîner une inhibition de l'activité de ces deux enzymes et par suite, de l'utilisation du NADH et du succinate.
- Le manque de cytochrome c réduit va priver la cytochrome oxydase de son coenzyme donneur d'électrons, et par suite cette enzyme utilisera moins d'oxygène, d'où le ralentissement de la respiration.
- Les complexes I, III et IV étant moins actifs, le pompage des protons est ralenti, puisque ce transport est couplé aux réactions d'oxydation. En conséquence, le complexe $\text{F}_0\text{-F}_1$ qui trouve l'énergie de son activité dans ce gradient de protons transmembranaire, ne pourra plus effectuer la synthèse de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate.
- En somme, l'inhibition d'un seul des cinq complexes par un de ces poisons, entraîne l'inhibition de toute la chaîne respiratoire mitochondriale, c'est pourquoi on groupe tous ces corps sous le nom générique d'inhibiteurs de la chaîne respiratoire mitochondriale.

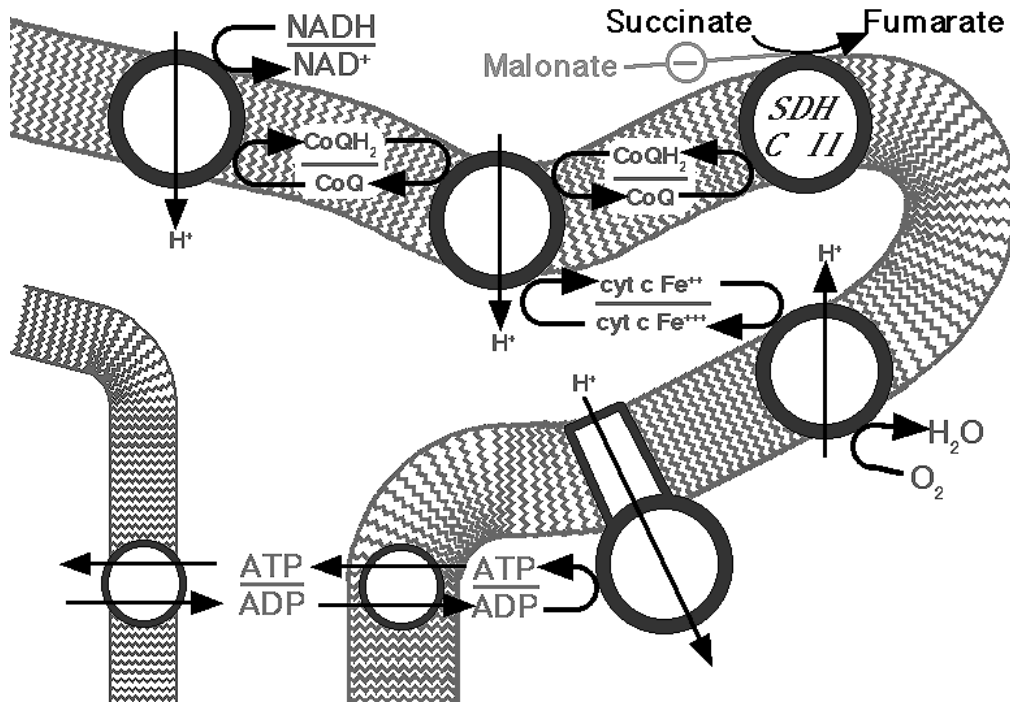
8.4 Exemple d'inhibiteur de la CRM : la roténone



RM 50/1

- Examinons à titre d'exemple l'effet de la Roténone sur la chaîne respiratoire mitochondriale.
- L'inhibition de la NADH-coenzyme Q oxidoréductase ou complexe I, ralentit l'utilisation par ce complexe du NADH, donneur d'hydrogène, et du coenzyme Q, receveur d'hydrogène.
- Le ralentissement de la réduction du coenzyme Q privera le complexe III de son coenzyme donneur d'hydrogène, ce qui va entraîner une inhibition de la réduction du cytochrome c ferrique en cytochrome c ferreux. Les hydrogènes apportés par le complexe II seront les seuls à parvenir au complexe III dans cette circonstance.
- Le manque de cytochrome c réduit va priver la cytochrome oxydase de son coenzyme donneur d'électrons, et par suite cette enzyme utilisera moins d'oxygène, d'où le ralentissement de la respiration.
- Les complexes I, III et IV étant moins actifs, le pompage des protons est ralenti, puisque ce transport est couplé aux réactions d'oxydation. En conséquence, le complexe F_0-F_1 qui trouve l'énergie de son activité dans ce gradient de protons transmembranaire, ne pourra plus effectuer la synthèse de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate.

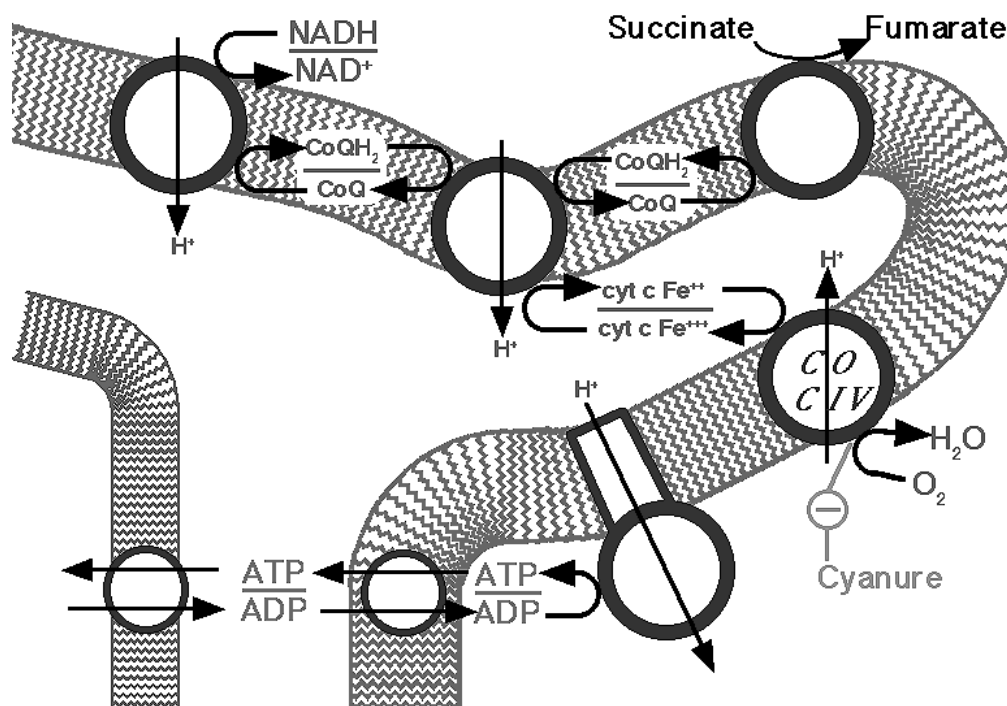
8.5 Exemple d'inhibiteur de la CRM : le malonate



RM 50/2

- Examinons à titre d'exemple l'effet du Malonate sur la chaîne respiratoire mitochondriale.
- L'inhibition de la Succinate déshydrogénase ou complexe II, ralentit l'utilisation par ce complexe du Succinate, donneur d'hydrogène, et du coenzyme Q, receveur d'hydrogène.
- Le ralentissement de la réduction du coenzyme Q privera le complexe III de son coenzyme donneur d'hydrogène, ce qui va entraîner une inhibition de la réduction du cytochrome c ferrique en cytochrome c ferreux. Les hydrogènes apportés par le complexe I seront les seuls à parvenir au complexe III dans cette circonstance.
- Le manque de cytochrome c réduit va priver la cytochrome oxydase de son coenzyme donneur d'électrons, et par suite cette enzyme utilisera moins d'oxygène, d'où le ralentissement de la respiration.
- Les complexes I, III et IV étant moins actifs, le pompage des protons est ralenti, puisque ce transport est couplé aux réactions d'oxydation. En conséquence, le complexe F_0-F_1 qui trouve l'énergie de son activité dans ce gradient de protons transmembranaire, ne pourra plus effectuer la synthèse de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate.

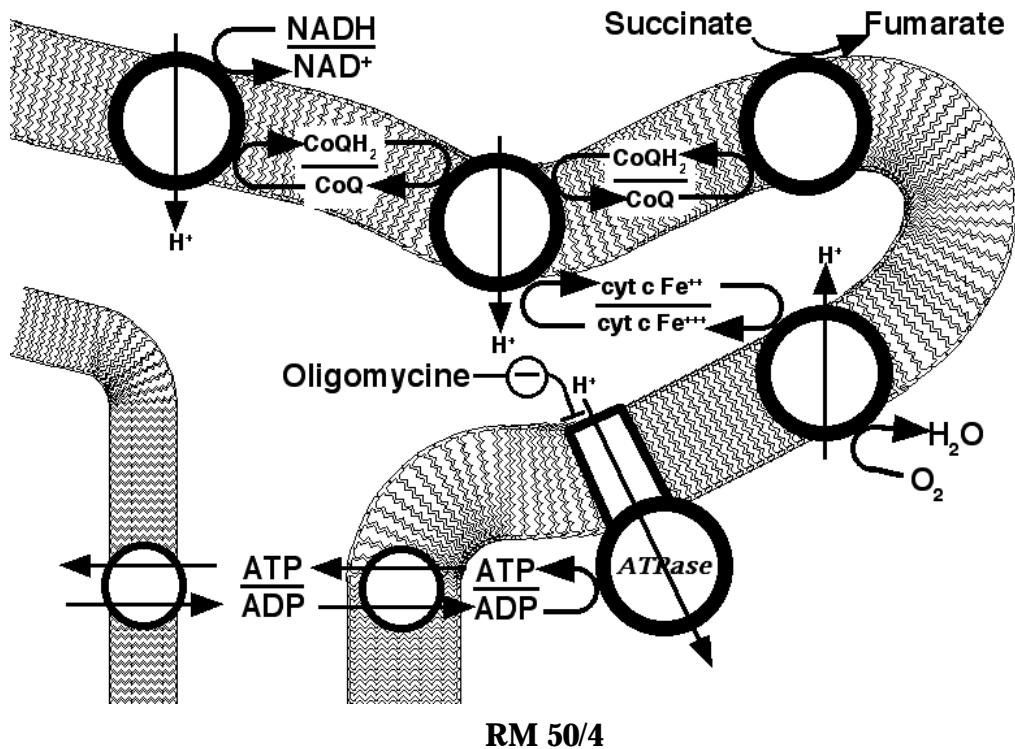
8.6 Exemple d'inhibiteur de la CRM : le cyanure



RM 50/3

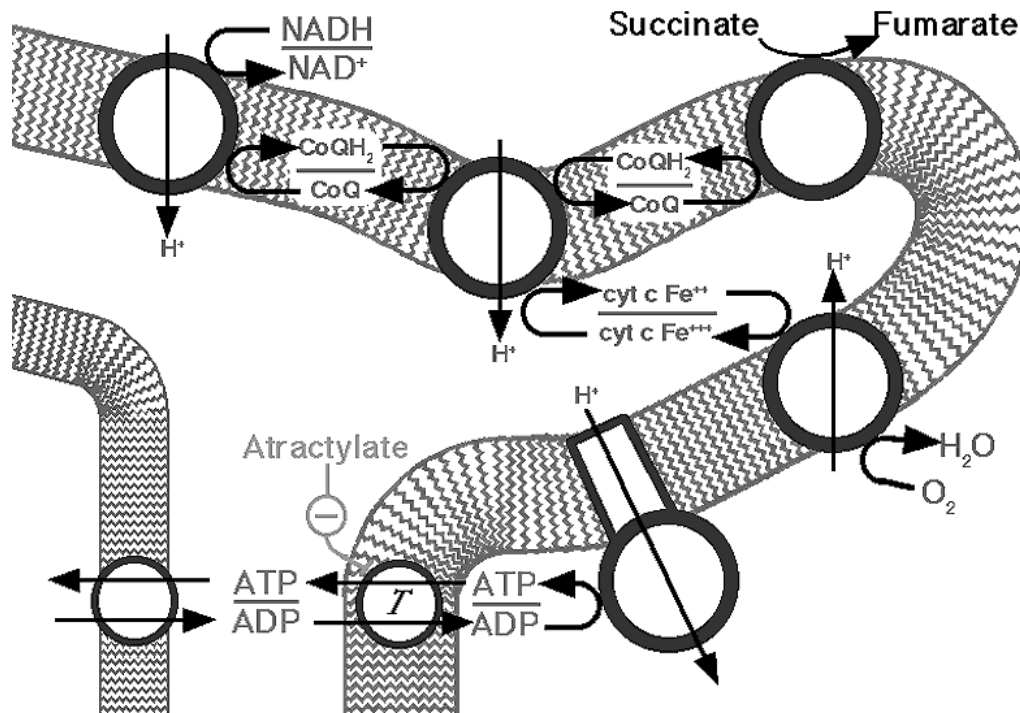
- Examinons à titre d'exemple l'effet des cyanures sur la chaîne respiratoire mitochondriale. L'ion cyanure est le plus puissant des poisons de la chaîne respiratoire.
- L'inhibition de la cytochrome oxidase ou complexe IV, arrête l'utilisation par ce complexe de l'Oxygène, accepteur d'Hydrogène, et du cytochrome c, donneur d'électrons.
- Le ralentissement de la réoxydation du cytochrome c privera le complexe III de son coenzyme accepteur d'électrons ce qui va entraîner une inhibition de l'activité de cette enzyme et par suite, de l'utilisation du coenzyme QH₂.
- Le manque de coenzyme Q oxydé va priver les complexes I et II de leur coenzyme receveur d'Hydrogène, et par suite ces enzymes utiliseront moins de NADH et de Succinate.
- Les complexes I, III et IV étant moins actifs, le pompage des protons est ralenti, puisque ce transport est couplé aux réactions d'oxydation. En conséquence, le complexe F₀-F₁ qui trouve l'énergie de son activité dans ce gradient de protons transmembranaire, ne pourra plus effectuer la synthèse de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate.
- En somme, l'inhibition d'un seul des cinq complexes par un de ces poisons, entraîne l'inhibition de toute la chaîne respiratoire mitochondriale, c'est pourquoi on groupe tous ces corps sous le nom générique d'inhibiteurs de la chaîne respiratoire mitochondriale.

8.7 Exemple d'inhibiteur de la CRM : l'oligomycine



- Examinons à titre d'exemple l'effet de l'Oligomycine sur la chaîne respiratoire mitochondriale.
- L'inhibition de l'ATPase ou complexe F_0-F_1 , arrête la phosphorylation par ce complexe de l'ADP, grâce à l'énergie fournie par le gradient de protons transmembranaire.
- L'accumulation des protons dans l'espace intermembranaire va empêcher les complexes I, III et IV de continuer à pomper des protons de la matrice vers cet espace, à partir de l'énergie dégagée par les réactions d'oxydations qui seront donc également inhibées.
- Le ralentissement de l'oxydation du cytochrome c réduit par la cytochrome oxydase entraînera un ralentissement de l'utilisation de l'Oxygène, accepteur d'Hydrogène et donc un ralentissement de la respiration.
- Le ralentissement de l'oxydation du coenzyme QH_2 par le complexe III privera les complexes I et II de leur coenzyme accepteur d'Hydrogène ce qui va entraîner une inhibition de l'activité de ces enzymes, et par suite ces enzymes utiliseront moins de NADH et de Succinate.
- En somme, l'inhibition d'un seul des cinq complexes par un de ces poisons, entraîne l'inhibition de toute la chaîne respiratoire mitochondriale, c'est pourquoi on groupe tous ces corps sous le nom générique d'inhibiteurs de la chaîne respiratoire mitochondriale.

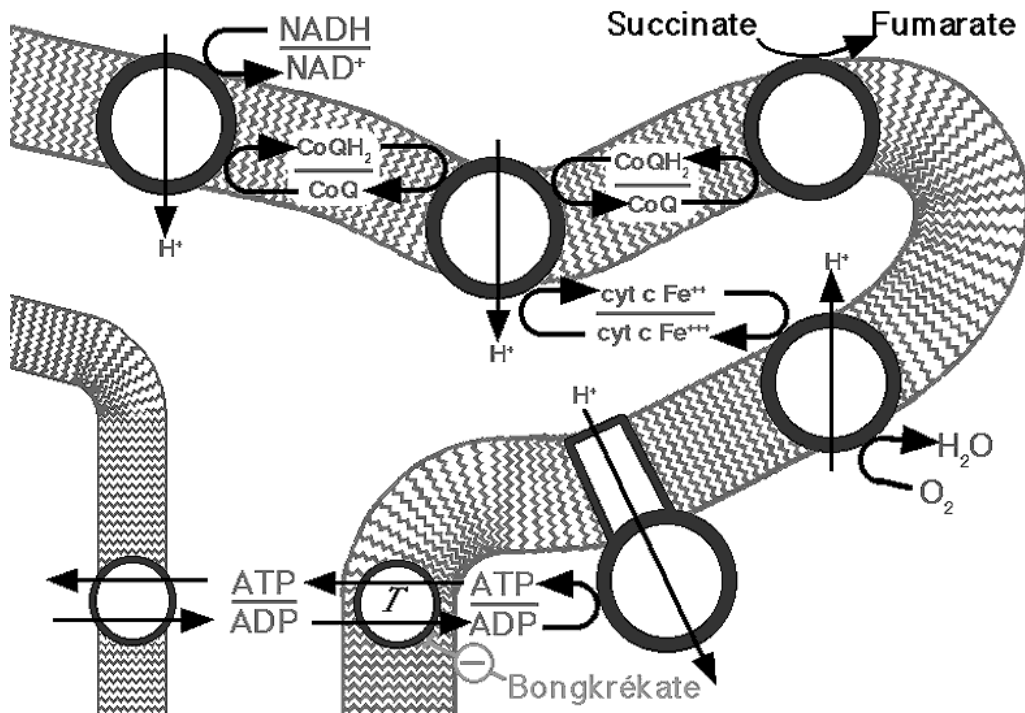
8.8 Exemple d'inhibiteur de la CRM : l'atractylate



RM 50/5

- Examinons à titre d'exemple l'effet de l'Atracylate sur la chaîne respiratoire mitochondriale.
- L'inhibition de la translocase qui permet la sortie de l'ATP vers l'espace intermembranaire entraîne une accumulation d'ATP dans la matrice.
- L'augmentation de l'ATP dans la matrice inhibe l'activité de l'ATPase, et diminue l'utilisation de l'énergie fournie par le gradient de protons transmembranaire.
- L'accumulation des protons dans l'espace intermembranaire va empêcher les complexes I, III et IV de continuer à pomper des protons de la matrice vers cet espace, à partir de l'énergie dégagée par les réactions d'oxydations qui seront donc également inhibées.
- Le ralentissement de l'oxydation du cytochrome c réduit par la cytochrome oxydase entraînera un ralentissement de l'utilisation de l'Oxygène, accepteur d'Hydrogène et donc un ralentissement de la respiration.
- Le ralentissement de l'oxydation du coenzyme QH₂ par le complexe III privera les complexes I et II de leur coenzyme accepteur d'Hydrogène ce qui va entraîner une inhibition de l'activité de ces enzymes, et par suite ces enzymes utiliseront moins de NADH et de Succinate.
- En somme, l'inhibition de la seule translocase par un de ces poisons, entraîne l'inhibition de toute la chaîne respiratoire mitochondriale, c'est pourquoi on groupe tous ces corps sous le nom générique d'inhibiteurs de la chaîne respiratoire mitochondriale.

8.9 Exemple d'inhibiteur de la CRM : le bongkrékate



RM 50/6

- Examinons à titre d'exemple l'effet du Bongkrékate sur la chaîne respiratoire mitochondriale.
- L'inhibition de la translocase qui permet l'entrée de l'ADP vers l'espace intermembranaire entraîne une raréfaction de l'ADP dans la matrice.
- L'absence de l'ADP dans la matrice inhibe l'activité de l'ATPase, et diminue l'utilisation de l'énergie fournie par le gradient de protons transmembranaire.
- L'accumulation des protons dans l'espace intermembranaire va empêcher les complexes I, III et IV de continuer à pomper des protons de la matrice vers cet espace, à partir de l'énergie dégagée par les réactions d'oxydations qui seront donc également inhibées.
- Le ralentissement de l'oxydation du cytochrome c réduit par la cytochrome oxydase entraînera un ralentissement de l'utilisation de l'Oxygène, accepteur d'Hydrogène et donc un ralentissement de la respiration.
- Le ralentissement de l'oxydation du coenzyme QH₂ par le complexe III privera les complexes I et II de leur coenzyme accepteur d'Hydrogène ce qui va entraîner une inhibition de l'activité de ces enzymes, et par suite ces enzymes utiliseront moins de NADH et de Succinate.
- En somme, l'inhibition de la seule translocase par un de ces poisons, entraîne l'inhibition de toute la chaîne respiratoire mitochondriale, c'est pourquoi on groupe tous ces corps sous le nom générique d'inhibiteurs de la chaîne respiratoire mitochondriale.

8.10 Découplant

DECOUPLANT :

- **Corps chimique qui empêche le transfert de l'énergie entre les enzymes d'oxydo-réduction et l'ATP, produit d'une enzyme de phosphorylation dans une voie métabolique de respiration ou de fermentation.**

RM 51

- La notion de couplage entre la réaction de phosphorylation de l'ATP et les oxydoréductions de la chaîne respiratoire mitochondriale, permet de définir un nouveau type de régulateurs de cette voie métabolique, les découplants.
- Ces composés suppriment la transmission de l'énergie entre les oxydoréductases et l'ATPase. Ils diminuent le gradient de protons transmembranaire ; ils favorisent l'hydrolyse de l'ATP par le complexe F_0-F_1 ; ils stoppent l'effet indirect de l'oligomycine sur le reste de la chaîne respiratoire ; ils activent enfin les oxydations cellulaires, l'utilisation du NADH et de l'Oxygène.

8.11 Découplants de la chaîne respiratoire mitochondriale

Découplants

- **Phénols substitués : 2,4 dinitrophénol**

Phénylhydrazones

Hormones thyroïdiennes

Acides gras non estérifiés

Gramicidine

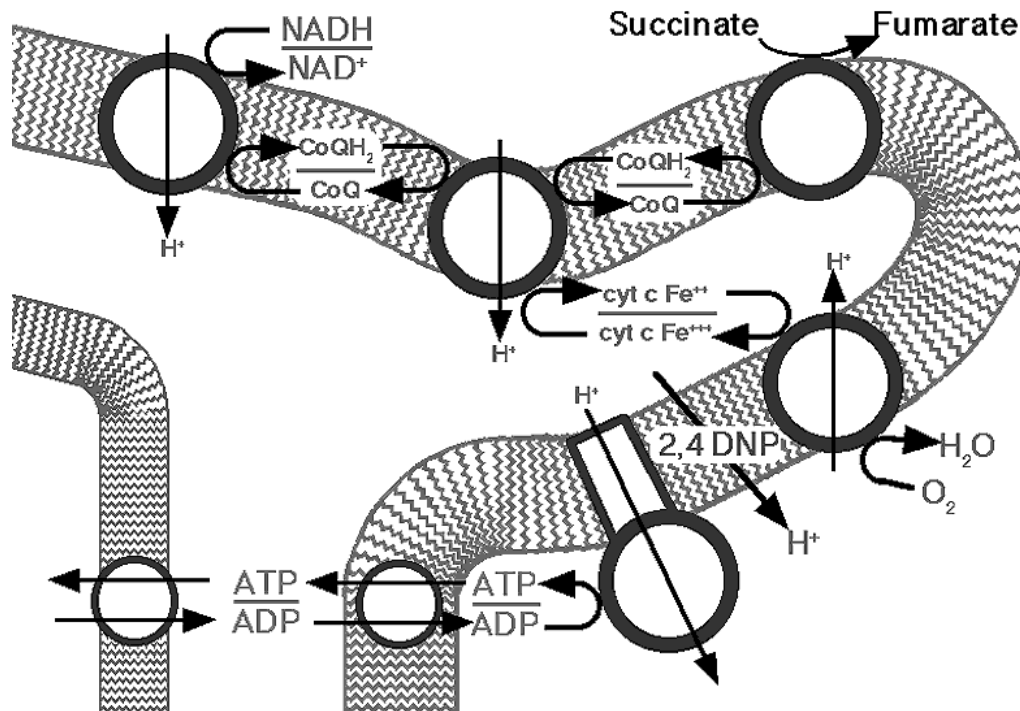
Dicoumarol

Arséniate

RM 52

- Les découplants sont surtout des phénols substitués comme le 2,4 dinitrophénol ou les phénylhydrazones. Des antibiotiques comme les gramicidines ou un anticoagulant, le dicoumarol extrait du trèfle avarié, ont ces propriétés.
- Le cas de l'Arsenic est un peu particulier : analogue structural du Phosphore, il donne des arséniates qui se substituent aux phosphates lors de la synthèse de l'ATP par le complexe F_0-F_1 . L'arsényl-ADP qui en résulte est instable et s'hydrolyse aussitôt. La présence d'arséniates dans l'alimentation à la place des phosphates, provoque un découplage de la chaîne respiratoire qui finit par être mortel.
- Les hormones thyroïdiennes ou les acides gras non estérifiés agissent sur les mitochondries en activant des protéines découplantes. Grâce à un échange d'acides gras protonés ou déprotonés de part et d'autre de la membrane, ces protéines diminuent le gradient de protons.

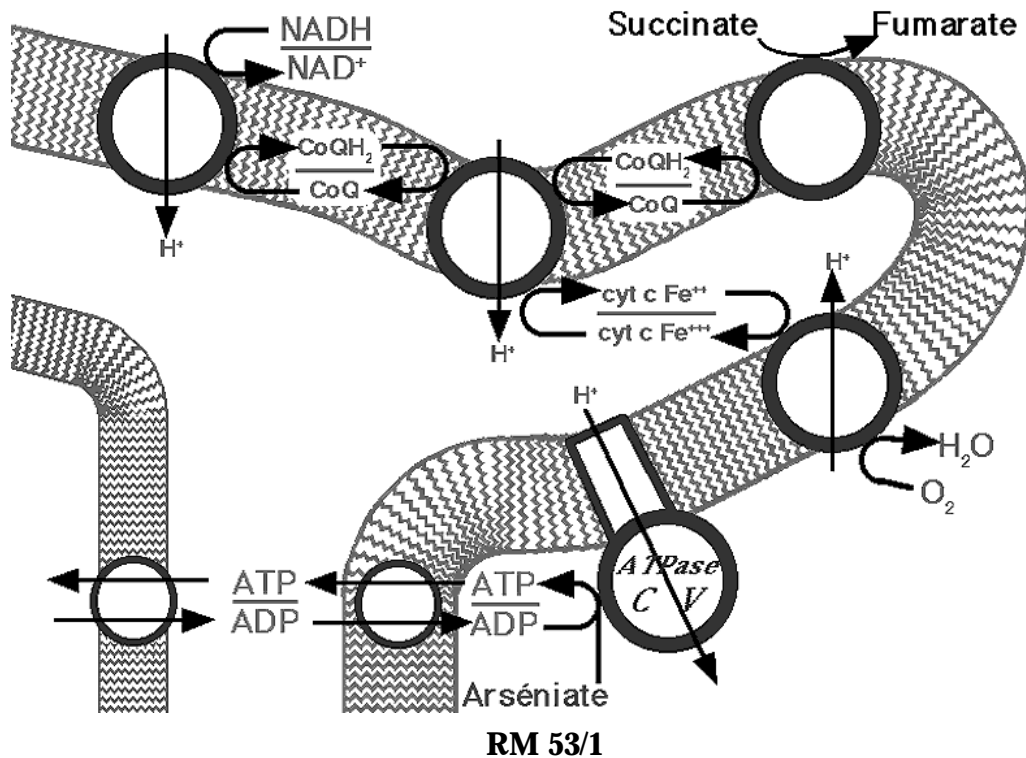
8.12 Exemple de découplant de la CRM : le 2,4-DiNitroPhénol



RM 53

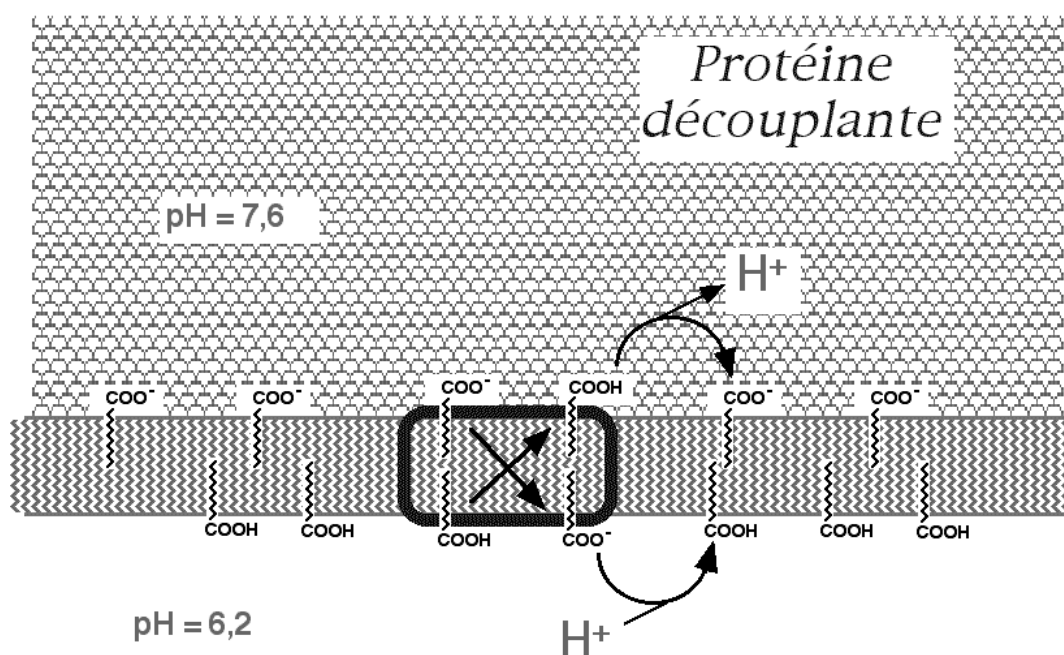
- Examinons à titre d'exemple l'effet du 2,4 dinitrophénol (2,4 DNP) sur la chaîne respiratoire mitochondriale.
- Ce découplant est dissous dans les lipides de la membrane interne de la mitochondrie qu'il rend perméable aux protons. Cette fuite de protons à travers la membrane, entraîne la diminution du gradient de protons transmembranaire. Par suite les oxydoréductases de la chaîne respiratoire accélèrent leur pompage de protons et donc les oxydations couplées. C'est pourquoi les découplants sont des activateurs de la respiration et des oxydations cellulaires.
- Le pompage des protons lorsque le gradient est abaissé consomme moins d'énergie ; il y a donc davantage d'énergie libérée dans le milieu sous forme de chaleur.
- Quant à l'ATPase dont la réaction est réversible, ne disposant plus du gradient suffisant pour fournir l'énergie dont elle a besoin pour la phosphorylation de l'ADP, elle catalysera la réaction dans l'autre sens, hydrolysant l'ATP en ADP et en phosphate en utilisant le reste de l'énergie pour pomper des protons de la matrice vers l'espace intermembranaire et libérer de la chaleur dans le milieu. Lorsque le gradient devient plus faible encore, une des sous-unités du complexe F_0-F_1 inhibe cette activité d'hydrolyse de l'ATP restant.

8.13 Exemple de découplant de la CRM : l'arséniate



- Examinons à titre d'exemple l'effet de l'arséniate sur la chaîne respiratoire mitochondriale.
- Ce découplant est un analogue structural de l'ion phosphate, qui est un substrat essentiel de l'ATPase. L'arséniate qui s'accumule dans la matrice entre en compétition avec le phosphate pour la réaction de phosphorylation de l'ADP. Il en résulte la formation d'ADP arsénylé, composé instable qui s'hydrolyse immédiatement en libérant l'énergie sous forme de chaleur. L'ATPase travaille alors dans le vide en accélérant la synthèse d'ADP arsénylé à partir de l'énergie que lui fournit le gradient de protons transmembranaire.
- Par suite les oxydoréductases de la chaîne respiratoire accélèrent leur pompage de protons et donc les oxydations couplées. C'est pourquoi les découplants sont des activateurs de la respiration et des oxydations cellulaires. Le pompage des protons lorsque le gradient est abaissé consomme moins d'énergie ; il y a donc davantage d'énergie libérée dans le milieu sous forme de chaleur.

8.14 Protéines découplantes



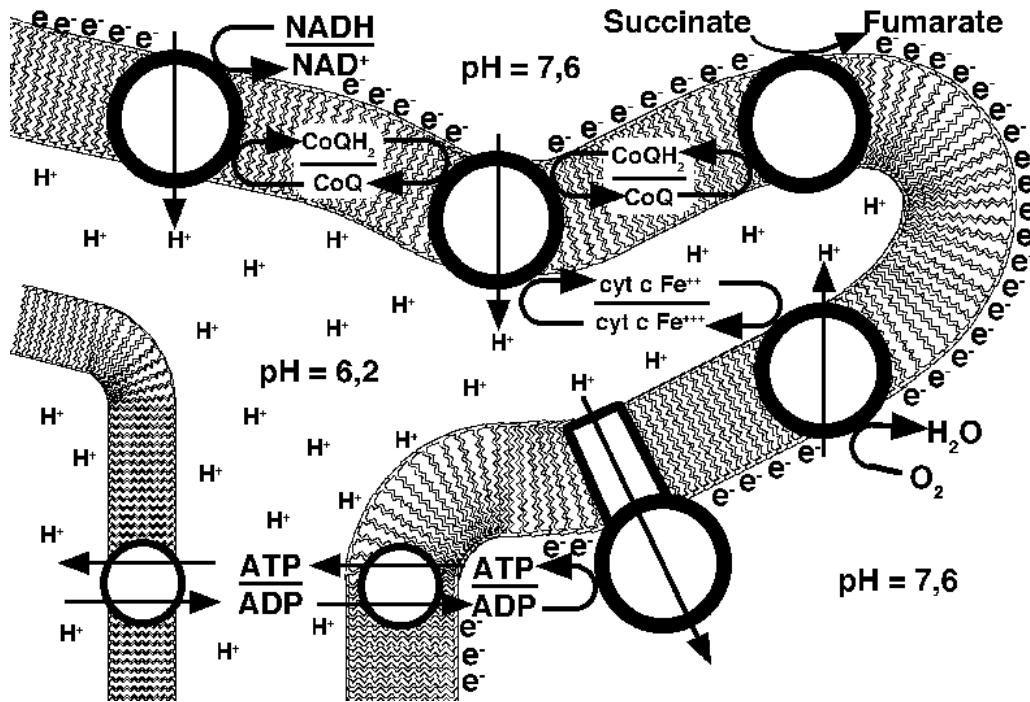
RM 53/2

- Les hormones thyroïdiennes induisent l'expression de gènes qui codent pour des protéines découplantes.
- Les protéines découplantes de la membrane interne de la mitochondrie catalysent l'échange (flip-flop) des acides gras non estérifiés entre les deux feuillettes de la membrane.
- Les acides gras de la face qui regarde l'espace intermembranaire où la concentration de protons est élevée (pH 6,2) sont plus protonés que ceux de la face matricielle où les protons sont rares (pH 7,5).
- Lorsqu'ils sont échangés, les acides gras ionisés qui arrivent du côté de l'espace intermembranaire vont capter des protons et ceux qui sont exposés du côté de la matrice vont perdre leurs protons. De sorte que cet échange va se traduire par un passage de protons de l'espace intermembranaire vers la matrice.
- Ce transport de protons se produit avec une perte d'énergie qui est la source principale de chaleur de l'organisme. Cette énergie est proportionnelle au gradient électrochimique de la membrane et elle s'accompagne d'un découplage de la chaîne respiratoire.
- La régulation est assurée par l'induction ou la répression de la biosynthèse des protéines découplantes par les hormones thyroïdiennes.

Chapitre 9

Théorie chimio-osmotique (Mitchell)

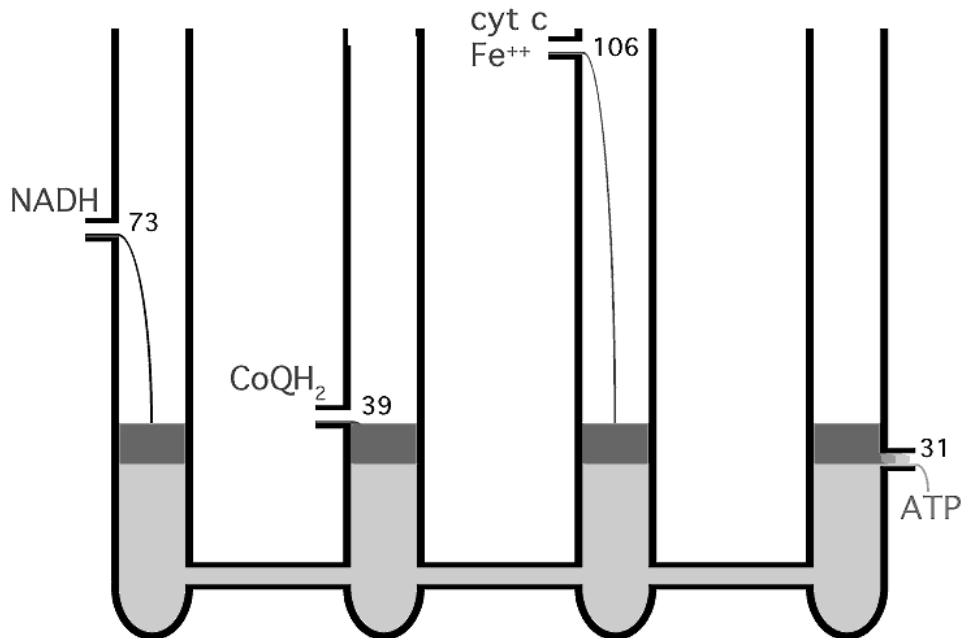
9.1 Gradient chimio-osmotique



RM 54

- L'importance du transport de protons dans le mécanisme de couplage entre les réactions d'oxydoréduction et la phosphorylation a été décrite sous le nom de théorie chimioosmotique de MITCHELL.
- On a démontré que l'acidification expérimentale de l'espace intermembranaire induit une phosphorylation d'ADP.
- Lorsque la chaîne respiratoire fonctionne le gradient de protons pour être suffisant devrait accumuler une concentration de protons 25 fois plus forte dans l'espace intermembranaire que dans la matrice, soit un pH de 6,2 dans l'espace intermembranaire contre 7,6 dans la matrice. En fait la différence de pH n'est pas aussi grande, parce que le gradient de protons n'est pas la seule forme de couplage énergétique entre les oxydoréductions et la phosphorylation. Il existe aussi un gradient d'électrons, c'est à dire une différence de potentiel (environ 120 mv) entre les deux faces de la membrane ; d'autres particules chargées sont aussi échangées contre des protons comme les ions Potassium, qui forment donc aussi un gradient transmembranaire en équilibre avec le gradient des protons.

9.2 Niveaux d'énergie de la chaîne (I)

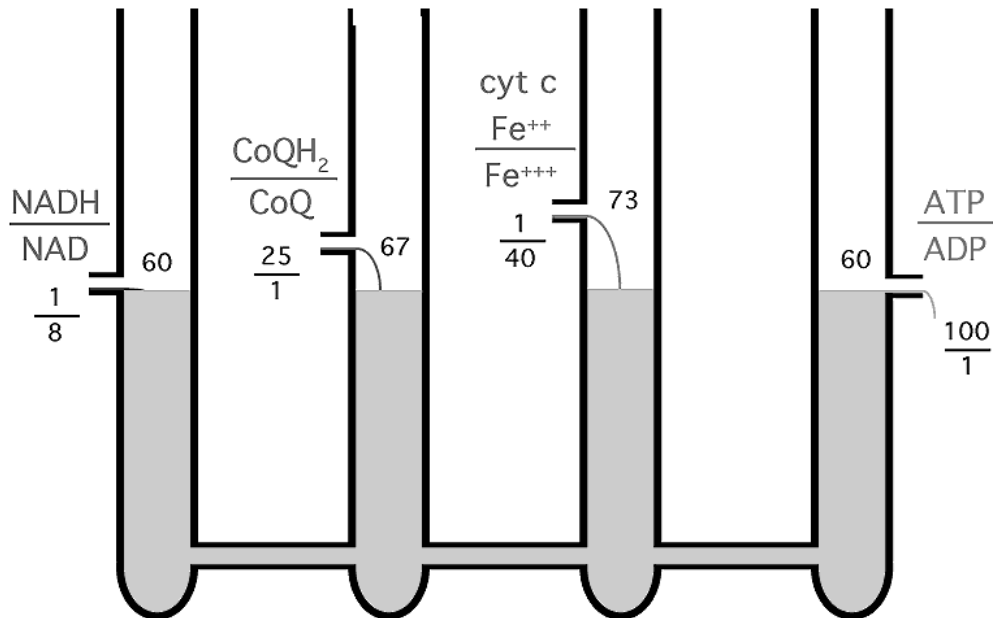


RM 55

- La quantité d'énergie que le gradient doit transmettre entre les enzymes d'oxydation et les enzymes de phosphorylation est déterminée par les équilibres des réactions réversibles des enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale.
- Représentons les enzymes de la chaîne respiratoire et le gradient de pH par des tubes communicants, dont le remplissage figure l'énergie libre, et qui sont en équilibre.
- La réaction du complexe F_0-F_1 (à droite de l'image) ne peut produire d'ATP que si le gradient de protons fournit une énergie supérieure à 31 kJ/mol représentée par le niveau bleu de l'énergie libre.
- L'énergie potentielle du gradient ΔpH devra donc en tout état de cause rester supérieure à cette limite.
- La réaction du complexe I (à gauche de l'image) produit 73 kJ/mol d'énergie libre, ce qui est suffisant pour engendrer un gradient très supérieur à celui demandé par l'ATPase.
- La réaction du complexe IV (au milieu) libère 106 kJ/mol ce qui est aussi très au dessus du besoin.
- La réaction du complexe III, réversible et moins exergonique, ne libère que 39 kJ/mol ; de ce fait, si l'énergie du gradient venait à dépasser cette valeur (le niveau vert) l'équilibre de la réaction catalysée par le complexe III s'en trouverait renversé ce qui inhiberait toute la chaîne respiratoire. L'énergie potentielle du gradient ΔpH devra donc en tout état de cause rester inférieure à cette deuxième limite. L'énergie libre potentielle représentée par ce gradient est donc limitée étroitement, ce qui explique le couplage serré entre la phosphorylation de l'ADP

et l'oxydation des coenzymes transporteurs d'Hydrogène.

9.3 Niveaux d'énergie de la chaîne (II)



RM 55/1

- En réalité, les concentrations des substrats ne sont pas équimoléculaires, et les conditions standard de l'équilibre thermodynamique ne sont pas remplies. Il faut donc tenir compte des concentrations des substrats et corriger les niveaux d'énergie libre de l'image précédente (ΔG_0).
- La réaction du complexe F_0-F_1 se déroule en présence d'un rapport $[ATP]/[ADP]$ de 100 et ne peut produire d'ATP supplémentaire que si le gradient de protons fournit une énergie supérieure à 60 kJ/mol très supérieure au ΔG_0 standard. La limite inférieure de l'énergie potentielle du gradient ΔpH s'en trouve relevée.
- Les réactions des complexes I, III et IV pour produire chacun plus que 60 kJ/mol d'énergie libre, doivent se faire en présence de rapports de concentrations équilibrés des substrats : $[NADH]/[NAD^+] = 1/8$; $[CoQH_2]/[CoQ] = 25/1$; $[cyt\ c\ Fe^{++}]/[cyt\ c\ Fe^{+++}] = 1/40$.
- Les concentrations observées dans les mitochondries vivantes, correspondent aux valeurs indiquées et confirment bien que l'équilibre thermodynamique de la chaîne est lié en permanence à la valeur du rapport $[ATP]/[ADP]$ qui dépend de la vitesse d'entrée de l'ADP que contrôle l'ATP/ADP translocase.
- L'équilibre thermodynamique des déshydrogénases à NAD^+ et des flavoprotéines qui apportent les électrons à la chaîne sont également dépendantes de ces conditions. Par là, la vitesse de la chaîne respiratoire commande l'ensemble des réactions d'oxydo-réduction du métabolisme énergétique aérobie.

Partie IV

Navettes mitochondriales

Rappel des objectifs

- Montrer le mécanisme¹ de la synthèse de l'ATP par la membrane interne de la mitochondrie. Montrer les mécanismes métaboliques permettant le franchissement de la membrane mitochondriale interne par le NADH et l'ATP.

-
1. **Montrer le mécanisme** : définir les corps chimiques en présence, écrire et équilibrer la (les) réaction(s) ; faire le bilan chimique et énergétique.

Chapitre 10

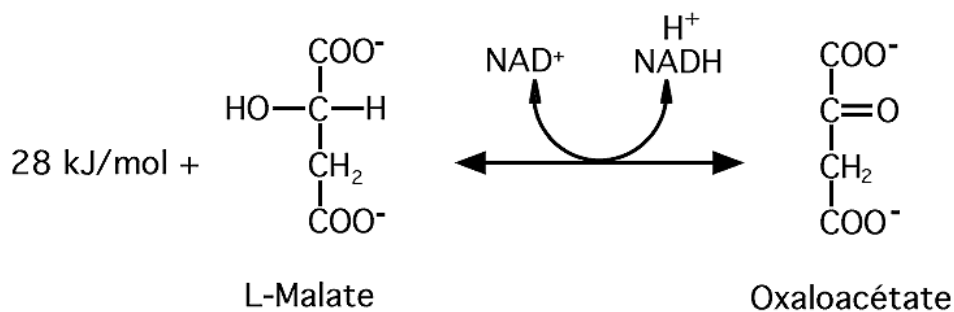
La navette malate/aspartate

10.1 Malate déshydrogénase

62000
Isoenzymes

1.1.1.37

Malate déshydrogénase



RM 56

- Le coenzyme NADH est souvent produit par des déshydrogénases cytoplasmiques comme l'alcool déshydrogénase. La masse moléculaire de ce coenzyme ne lui permet pas de franchir les membranes de la mitochondrie. Il en est de même d'autres coenzymes et de nombreux métabolites.
- Chez les animaux, des voies métaboliques particulières, appelées navettes mitochondriales, permettent à ces composés de franchir ces membranes.
- La navette malate/aspartate est la première de ces voies. La malate déshydrogénase ou MDH est une enzyme présente aussi bien dans le cytoplasme que dans les mitochondries. D'une masse de 62000 daltons, elle catalyse une réaction d'oxydoréduction couplée entre le couple malate/oxaloacétate et le coenzyme NAD^+/NADH . Cette réaction est réversible bien que l'équilibre ne soit atteint que pour une concentration de malate très supérieure à celle de l'oxaloacétate : lorsque le coenzyme est réduit la réaction est donc favorable à la formation du malate ; lorsqu'il est oxydé le produit est l'oxaloacétate.

10.2 Aspartate aminotransférase = ASAT

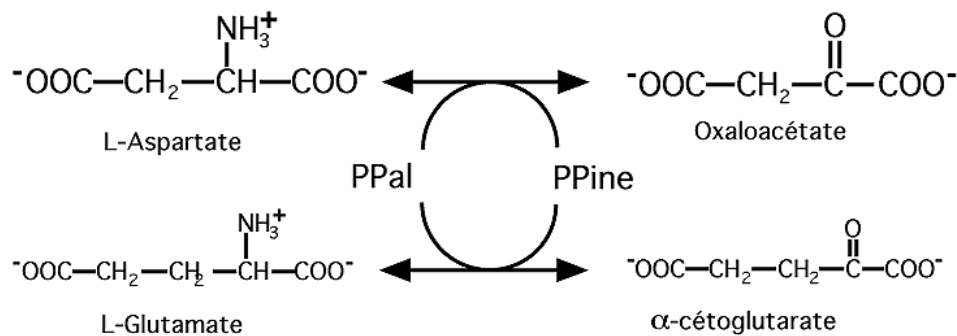
88000

2 sous-unités

Isoenzymes

2.6.1.1

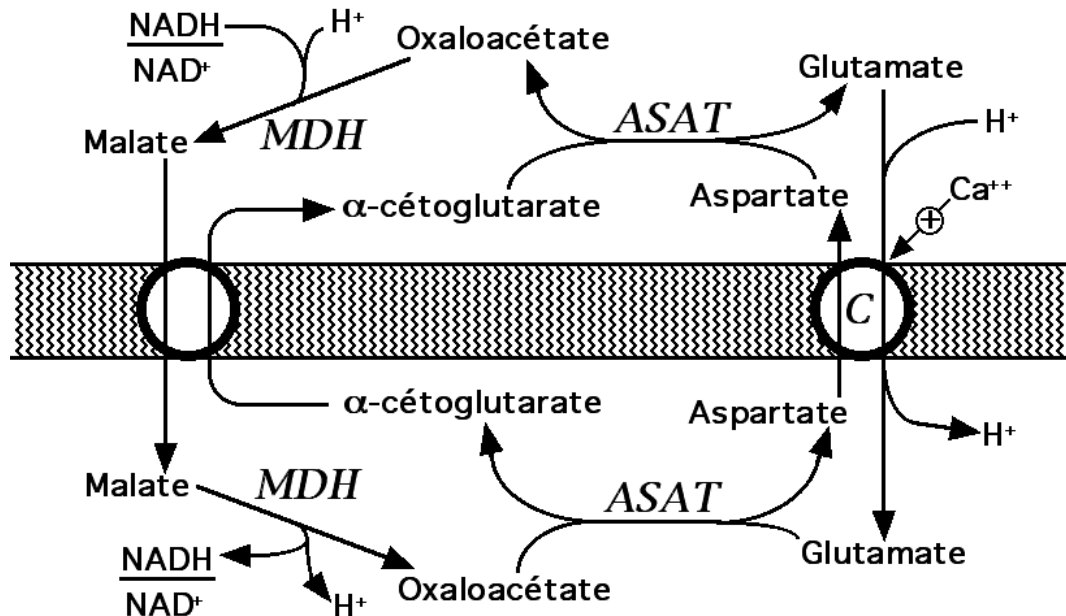
Aspartate aminotransférase = ASAT



RM 57

- L'aspartate aminotransférase ou ASAT est également présente des deux côtés de la membrane interne de la mitochondrie. Par un mécanisme de type ping-pong elle se lie d'abord à l'aspartate, puis transfère la fonction amine sur un coenzyme lié : le phosphate de pyridoxal qui devient phosphate de pyridoxamine, et libère l'oxaloacétate.
- L'enzyme liée au phosphate de pyridoxamine, forme un nouveau complexe avec l' α -cétoglutarate, puis transfère la fonction amine du coenzyme qui redevient phosphate de pyridoxal, vers le second substrat qui est transformé en glutamate. Cette réaction est réversible et isoénergétique.

10.3 Navette malate-aspartate (schéma général)



RM 58

- La navette malate/aspartate comporte encore deux protéines de transport dans la membrane interne de la mitochondrie : l'une échange réversiblement de part et d'autre de la membrane un ion malate contre un ion α -cétoglutarate ; l'autre échange de la même façon, un ion aspartate contre une molécule d'acide glutamique, c'est-à-dire un ion glutamate + un proton. Examinons le fonctionnement de cette navette entre l'espace intermembranaire (en haut de l'image) et la matrice (en bas).
- Si le rapport des concentrations NADH/NAD^+ dans le cytoplasme et l'espace intermembranaire vient à s'élever par l'activité des déshydrogénases à NAD cytoplasmiques, la MDH cytoplasmique réduira de l'oxaloacétate en malate ; ce malate qui diffuse dans l'espace intermembranaire va être échangé par le transporteur de la membrane interne contre un α -cétoglutarate qui sort.
- Une fois entré dans la matrice, le malate se trouve dans un milieu où par suite de l'activité de la chaîne respiratoire le rapport NADH/NAD^+ est plus bas. La MDH mitochondriale va donc oxyder ce malate en oxaloacétate : de cette façon, l'hydrogène du NADH qui avait servi à réduire le malate à l'extérieur, se trouve transporté à l'intérieur de la mitochondrie. Notez bien qu'avec cet hydrogène, sont entrés dans la mitochondrie un proton et un oxaloacétate pendant qu'un α -cétoglutarate est au contraire sorti.
- L'ASAT mitochondriale peut utiliser cet oxaloacétate supplémentaire qu'elle transforme en

aspartate, tandis qu'elle convertit un glutamate en α -cétoglutarate pour remplacer celui qui est sorti. Il y a donc un glutamate en moins et un aspartate en trop dans la mitochondrie. Le second transporteur fera sortir l'aspartate en échange d'un glutamate et d'un proton.

- L'ASAT cytoplasmique remplacera le glutamate fourni en transférant la fonction amine de l'aspartate sorti sur l' α -cétoglutarate sorti grâce au premier transporteur et libérera un oxaloacétate qui peut recommencer le cycle.
- En écrivant le bilan de tous ces échanges, on trouve qu'il est entré dans la mitochondrie :
 1. un hydrogène et un électron qui ont été transportés d'un NADH cytoplasmique vers un NAD^+ mitochondrial.
 2. deux protons, l'un avec le malate, l'autre avec l'acide glutamique. Ces deux protons rentrant dans la mitochondrie, restituent l'énergie libre qu'ils ont acquise en étant pompés vers l'extérieur par les complexes de la chaîne respiratoire. Cette énergie qui est le moteur qui permet le fonctionnement de la navette malate/aspartate est donc couplée aux oxydations de la chaîne respiratoire mitochondriale, comme la phosphorylation de l'ADP.
- Le Calcium, second messenger de la contraction musculaire est un activateur de ce transport.

Chapitre 11

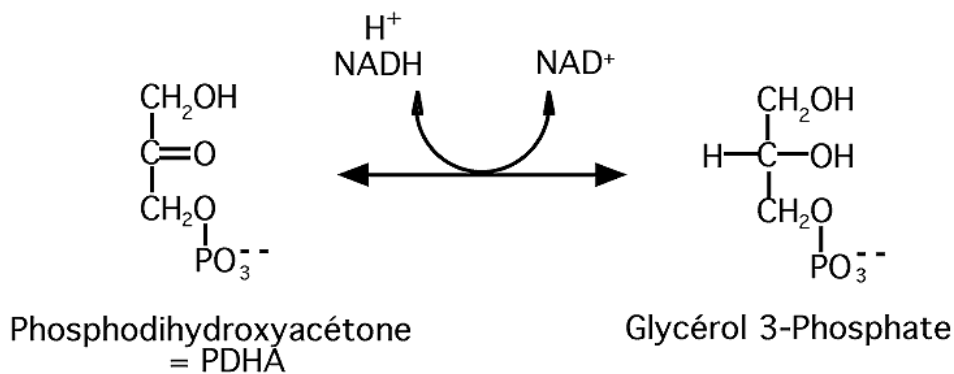
La navette du glycérophosphate

11.1 Glycérophosphate déshydrogénase cytoplasmique

Isoenzyme C

1.1.1.8

Glycérophosphate déshydrogénase



RM 59

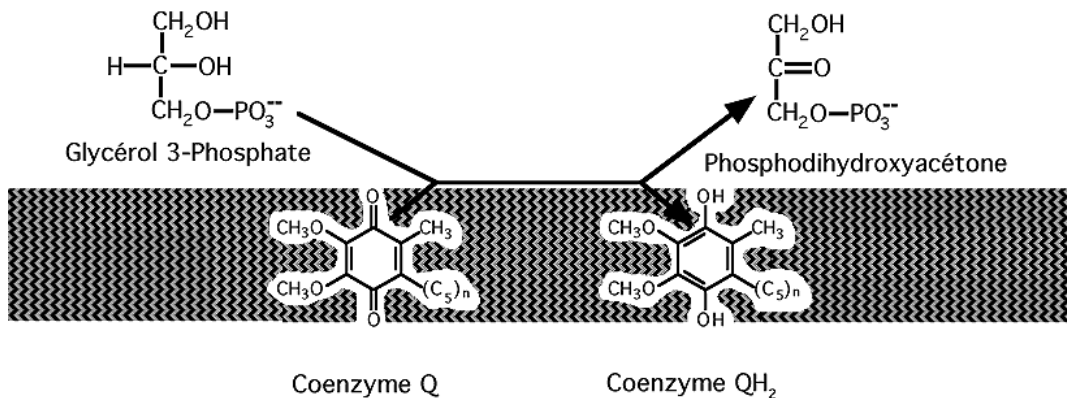
- La deuxième navette que nous allons voir est celle du glycérophosphate. Elle a aussi pour fonction de faire entrer les hydrogènes du NADH dans les mitochondries.
- Il existe dans les muscles, deux glycérophosphate déshydrogénases différentes : l'une cytoplasmique, a pour coenzyme le NADH et réduit la phosphodihydroxyacétone en glycérophosphate. Cette réaction est réversible mais en présence d'un excès de NADH, produira plus de glycérophosphate.

11.2 Glycérophosphate déshydrogénase mitochondriale

Isoenzyme M

1.1.99.5

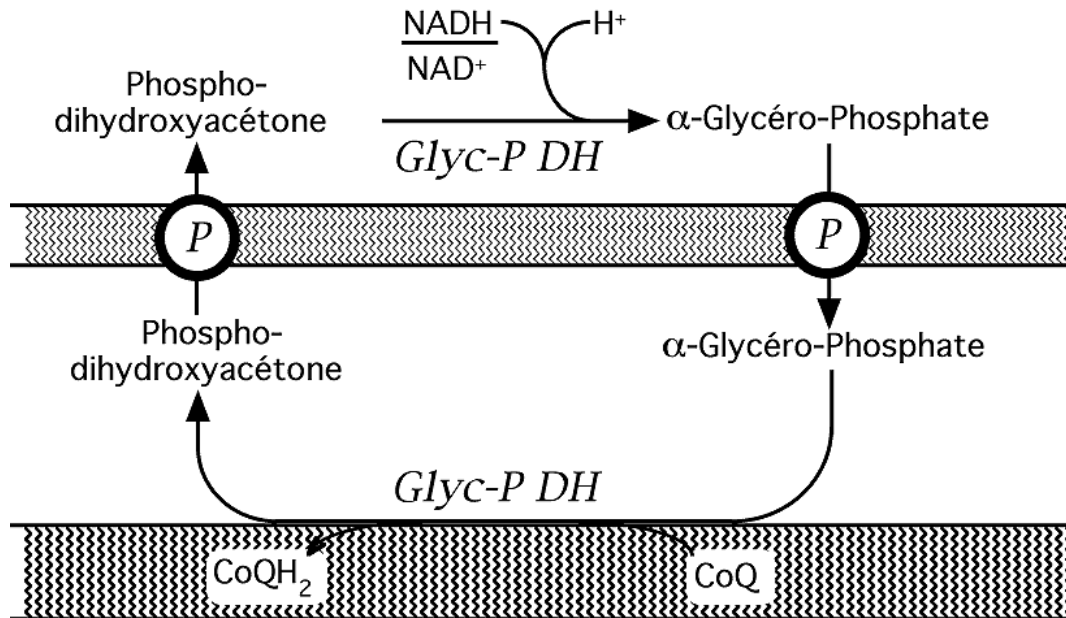
Glycérophosphate déshydrogénase



RM 60

- L'autre glycérophosphate déshydrogénase est une flavoprotéine de la mitochondrie qui ressemble un peu à la succinate déshydrogénase.
- Elle oxyde le glycérophosphate en phosphodihydroxyacétone en transmettant les hydrogènes au coenzyme Q de la membrane mitochondriale. Cette réaction dégage environ 50 kJ/mol et par conséquent elle est irréversible.

11.3 Navette du glycérophosphate (schéma général)



RM 61

- La navette du glycérophosphate utilise encore la porine (P), un transporteur de la membrane externe qui échange les petites molécules de part et d'autre de cette membrane.
- Si le rapport des concentrations NADH/NAD^+ dans le cytoplasme et l'espace intermembranaire vient à s'élever par l'activité des déshydrogénases à NAD cytoplasmiques, la glycérophosphate déshydrogénase cytoplasmique réduira de la phosphodihydroxyacétone en glycérophosphate.
- Ce glycérophosphate va entrer dans l'espace intermembranaire, pour y être réoxydé par la glycérophosphate déshydrogénase mitochondriale qui reforme la phosphodihydroxyacétone qui sera échangée contre le glycérophosphate qui vient d'entrer. Dans cet échange, les hydrogènes provenant du NADH et du proton du cytoplasme servent à réduire un coenzyme Q dans la membrane interne de la mitochondrie : la différence de potentiel entre ces deux couples d'oxydoréduction, d'environ 380 mV fournit largement l'énergie nécessaire à ce transport. C'est pourquoi dans le muscle, les hydrogènes du NADH peuvent pénétrer dans les mitochondries même si la concentration de NADH intramitochondriale est supérieure à celle du cytoplasme.