

CHAPITRE III : METABOLISME DES ACIDES AMINÉS

A-CATABOLISME DES ACIDES AMINÉS

1-TRANSAMINATION

2-DESAMINATION

3-DECARBOXYLATION

B- METABOLISME ET TRANSPORT DE L'AMMONIAC (CYCLE DE L'URÉE)

C- DEVENIR DU SQUELETTE CARBONÉ

D-BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINÉS

Chapitre IV. Métabolisme des acides aminés

1- Définition

La dégradation des protéines, ou protéolyse, fournit des acides aminés. La dégradation des acides nucléiques donne des molécules puriques et pyrimidiques. La biosynthèse des protéines à partir d'acides aminés est réalisée par traduction.

Seuls 20 acides aminés participent à la constitution des protéines. C'est un rôle "plastique" par opposition au rôle "énergétique" des glucides et des lipides. Il n'y a pas de réserve d'acides aminés et de protéines dans l'organisme.

L'aptitude à synthétiser les acides aminés n'est pas la même chez tous les organismes. La plupart des bactéries et des plantes peuvent synthétiser les 20 acides aminés. Chez les mammifères, environ la moitié des acides aminés sont synthétisés.

Pour les acides aminés indispensables, la synthèse est impossible, leur source se trouve dans l'alimentation. Pour les acides aminés non indispensables, il existe une synthèse endogène.

Après séparation du groupement aminé, **le squelette carboné des acides aminés** rejoint les métabolismes glucidique et lipidique. Certains acides aminés dits « **glucoformateurs** » sont des substrats de la **néoglucogénèse**. D'autres dits « **cétogènes** » sont convertis **en corps cétoniques**. Les acides aminés peuvent également être convertis en acides gras en cas d'excès d'apport exogène.

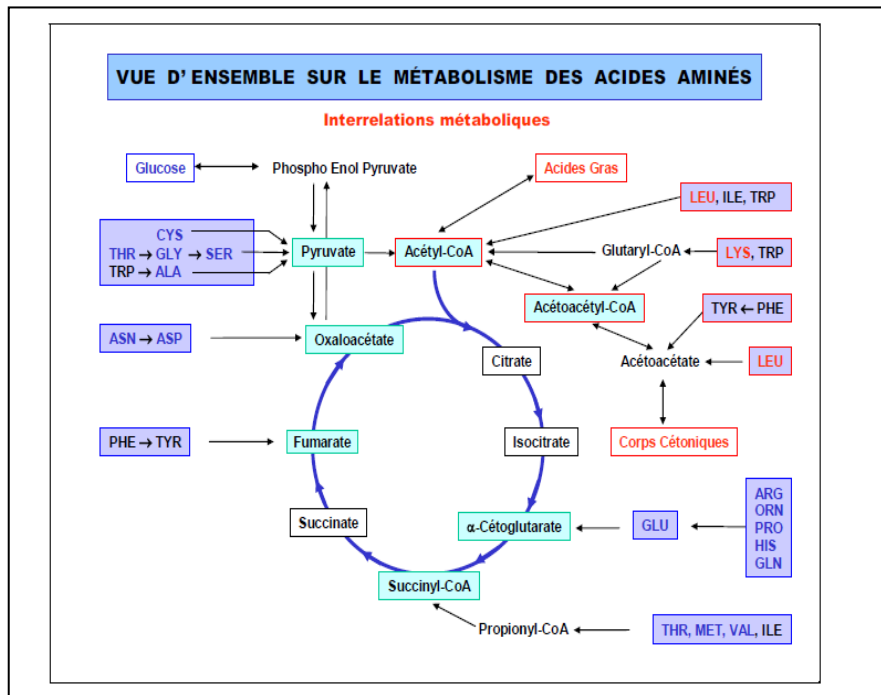
Classification des AA selon leur caractère indispensable ou non

ACIDE AMINE	CODE à 3 lettres	CARACTERE INDISPENSABLE <i>Chez l'Homme (en période de croissance)</i>
Alanine	ALA	
Arginine	ARG	(+)
Asparagine	ASN	
Aspartate	ASP	
Cystéine	CYS	
Glutamate	GLU	
Glutamine	GLN	
Glycocolle	GLY	
Histidine	HIS	(+)
Isoleucine	ILE	+
Leucine	LEU	+
Lysine	LYS	+
Méthionine	MET	+
Phénylalanine	PHE	+
Proline	PRO	
Sérine	SER	
Thréonine	THR	+
Tryptophane	TRP	+
Tyrosine	TYR	
Valine	VAL	+

Classification des AA selon leur caractère glucoformateur ou cétogène

ACIDE AMINE	CODE à 3 lettres	CARACTERE <i>Glucoformateur Cétogène</i>
Alanine	ALA	+
Arginine	ARG	+
Asparagine	ASN	+
Aspartate	ASP	+
Cystéine	CYS	+
Glutamate	GLU	+
Glutamine	GLN	+
Glycocolle	GLY	+
Histidine	HIS	+
Isoleucine	ILE	+
Leucine	LEU	+
Lysine	LYS	+
Méthionine	MET	+
Phénylalanine	PHE	+
Proline	PRO	+
Sérine	SER	+
Thréonine	THR	+
Tryptophane	TRP	+
Tyrosine	TYR	+
Valine	VAL	+

2-Vue d'ensemble sur le métabolisme des acides aminés

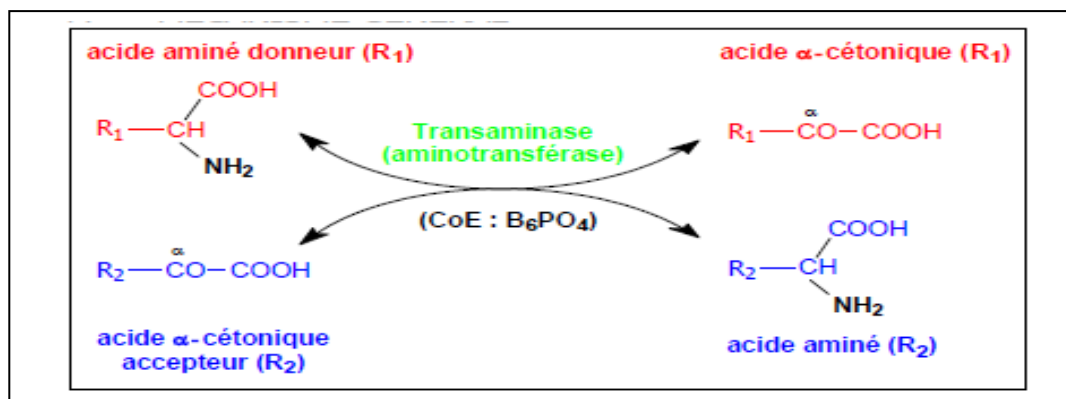


A-CATABOLISME DES ACIDES AMINÉS

La dégradation des acides aminés met en jeu des réactions de **transamination** et de **désamination** productrice d'ammoniac, qui est ensuite transformé en NH_4^+ par **ammoniogenèse** ou en urée par **uréogénèse**

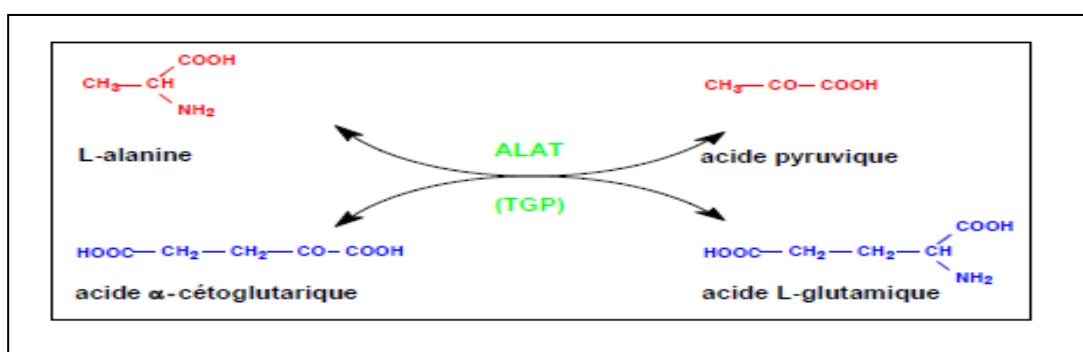
1- RÉACTIONS DE TRANSAMINATION

1-1 MÉCANISME GÉNÉRAL

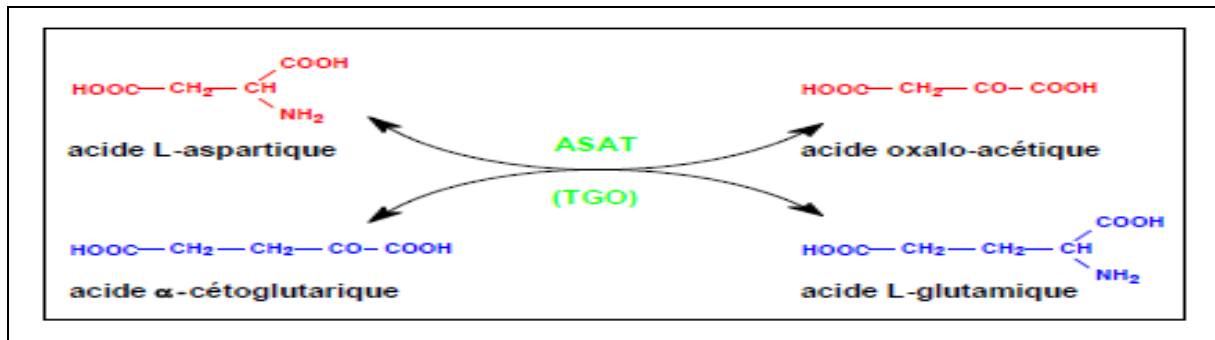


1-2 PRINCIPALES TRANSAMINASES

➤ *Alanine aminotransférase (ALAT) ou Transaminase Glutamo-Pyruvique (TGP)*



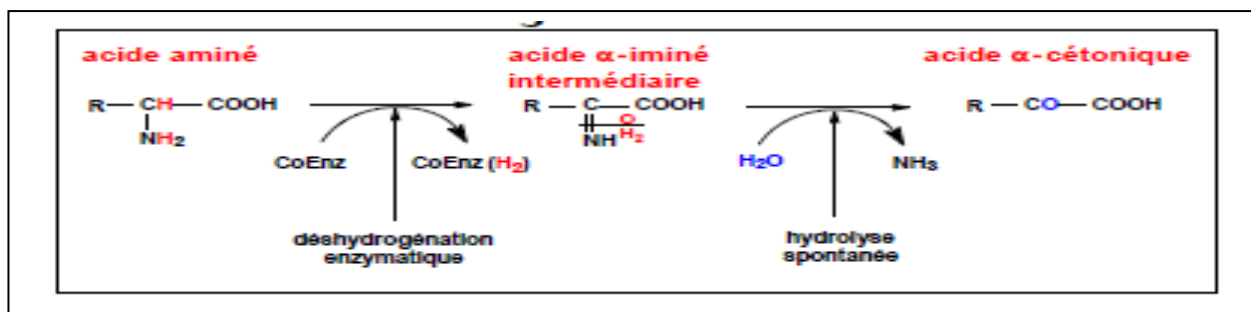
➤ *Aspartate aminotransférase (ASAT) ou Transaminase Glutamo-Oxaloacétique (TGO)*



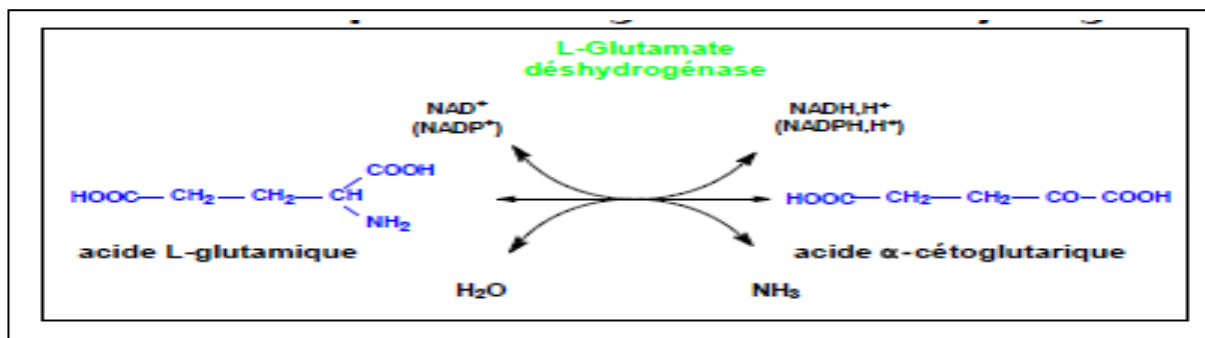
2-LES RÉACTIONS DE DÉSAMINATION

2-1 LA DÉSAMINATION OXYDATIVE

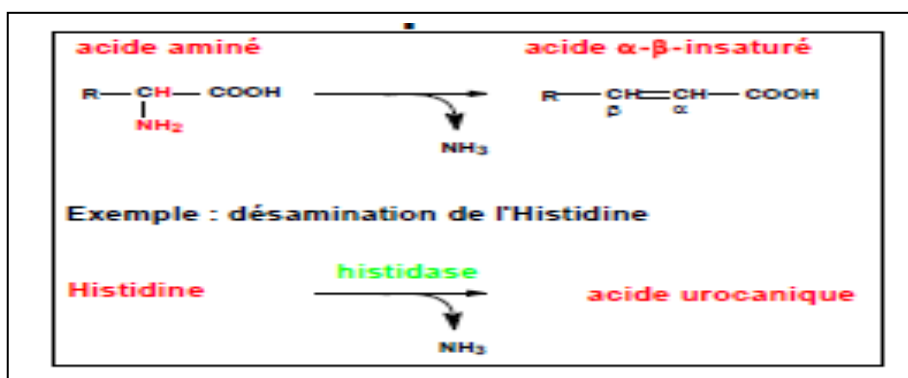
2-1-1 Mécanisme général



2-1-2 Exemple de la L-glutamate déshydrogénase

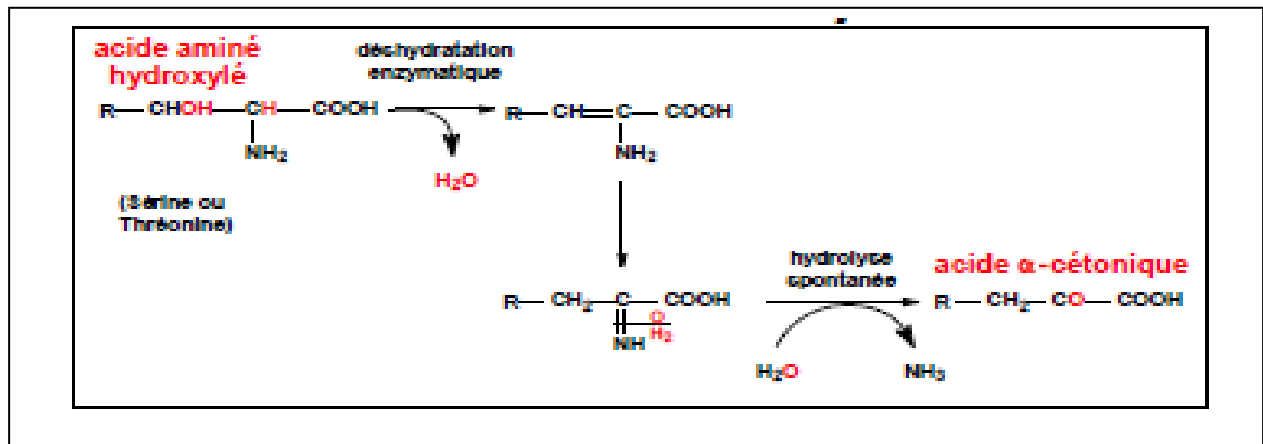


2-2 DÉSAMINATION AVEC DÉSHYDRATATION

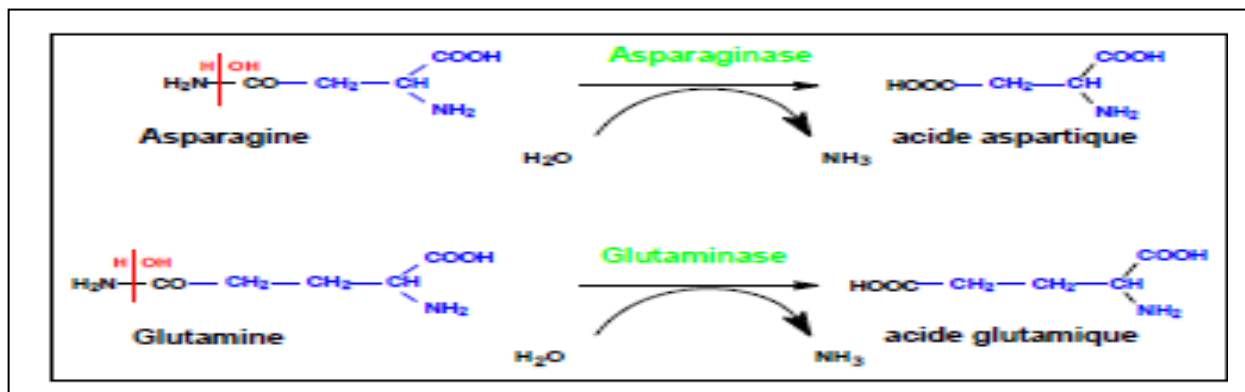


2-3 AUTRES MECANISMES DE DÉSAMINATION

2-3-1 Désamination par désaturation

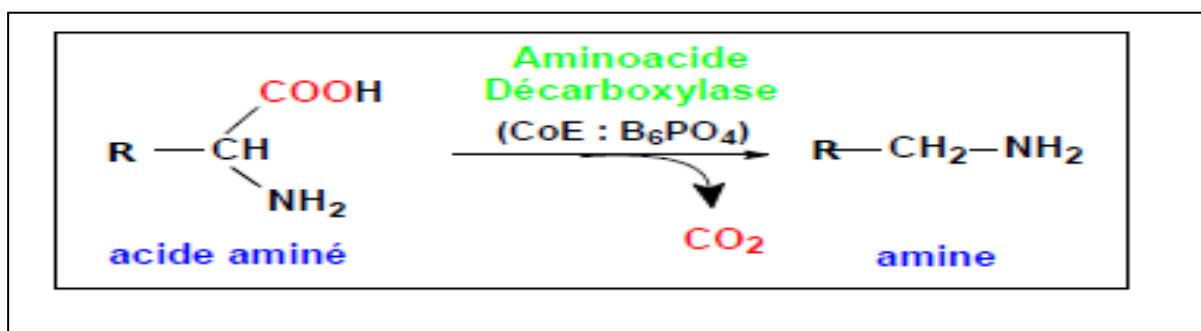


2-3-2 Désamidation

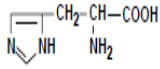
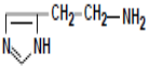
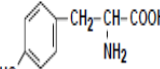
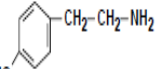
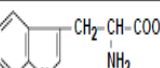
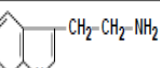
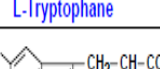
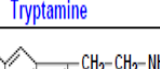


3-LES RÉACTIONS DE DÉCARBOXYLATION

3-1 MÉCANISME GÉNÉRAL



3-2 PRINCIPAUX PRODUITS

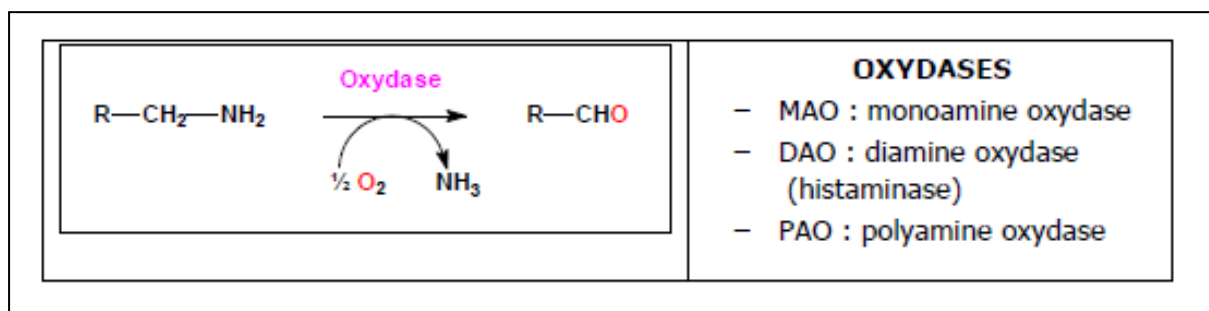
ACIDE AMINE	AMINE CORRESPONDANTE
 L-Histidine	 Histamine
 L-Tyrosine	 Tyramine
 L-Tryptophane	 Tryptamine
 5-Hydroxy-Tryptophane	 5-Hydroxy-Tryptamine (serotonine)

$\text{HO}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$ L-Sérine	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ Ethanolamine
$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ acide L-Glutamique	$\text{HOOC}-\overset{\alpha}{\text{CH}}_2-\overset{\beta}{\text{CH}}_2-\overset{\gamma}{\text{CH}}_2-\text{NH}_2$ acide γ-amino-butérique (GABA)
$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ acide L-aspartique	$\text{HOOC}-\overset{\alpha}{\text{CH}}_2-\overset{\beta}{\text{CH}}_2-\text{NH}_2$ β-alanine
$\text{HS}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ L-Cystéine	$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ Cystéinamine
$\text{HO}_3\text{S}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ Acide Cystéique	$\text{HO}_3\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ Taurine
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$ L-Lysine	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}_2$ Cadavérine
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$ L-Ornithine	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ Putrescine
$\text{HN}=\underset{\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COOH}}{\text{C}}-\text{NH}_2$ L-Arginine	$\text{HN}=\underset{\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2}{\text{C}}-\text{NH}_2$ Agmatine

Remarque : Les acides aminés peuvent subir une décarboxylation conduisant à des amines. Ils sont aussi précurseurs d'autres petites molécules azotées comme la créatine, la carnitine, le glutathion, les porphyrines, ect....

3-3 CATABOLISME DES AMINES D'ACIDES AMINÉS

3-3-1 mécanisme : désamination oxydative

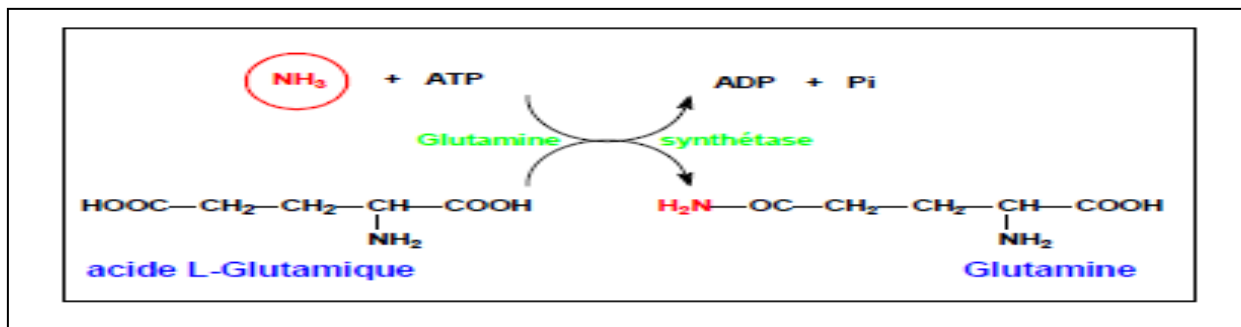


B- MÉTABOLISME ET TRANSPORT DE L'AMMONIAC

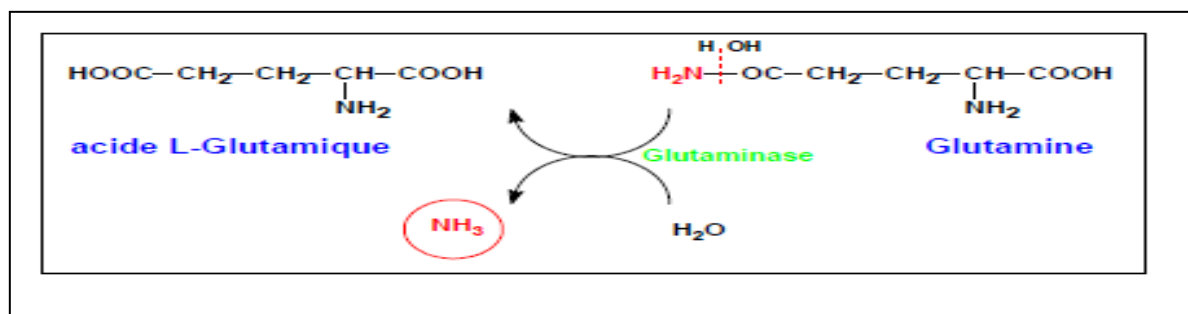
1- MÉCANISMES DE LUTTE CONTRE L'HYPERAMMONIÉMIE

- Glutaminogénèse (tissus périphériques)
- Transport plasmatique sous forme de glutamine
- Libération dans le foie : Uréogénèse
- Libération dans les reins : Ammoniogénèse

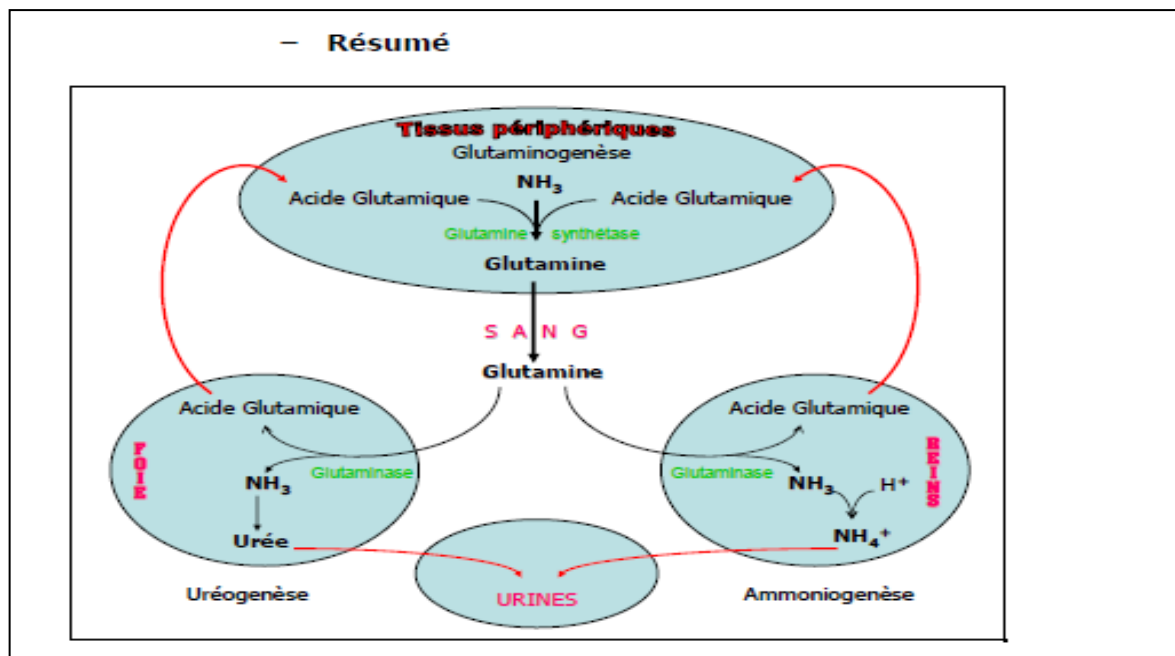
1-1 Glutaminogénèse (tissus périphériques)



1-2 Transport plasmatique sous forme de glutamine

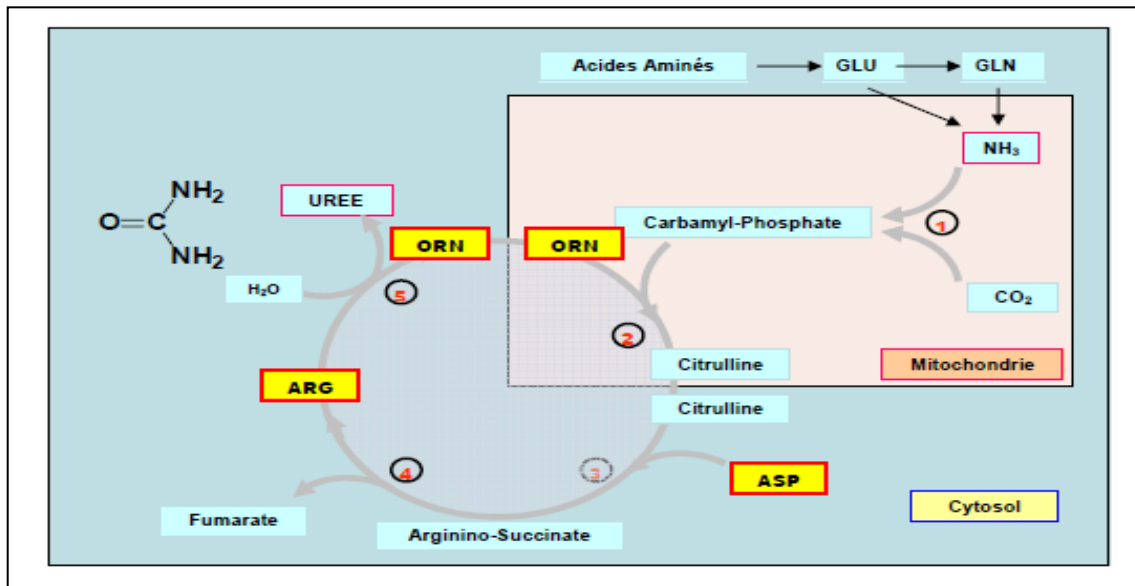


Résumé

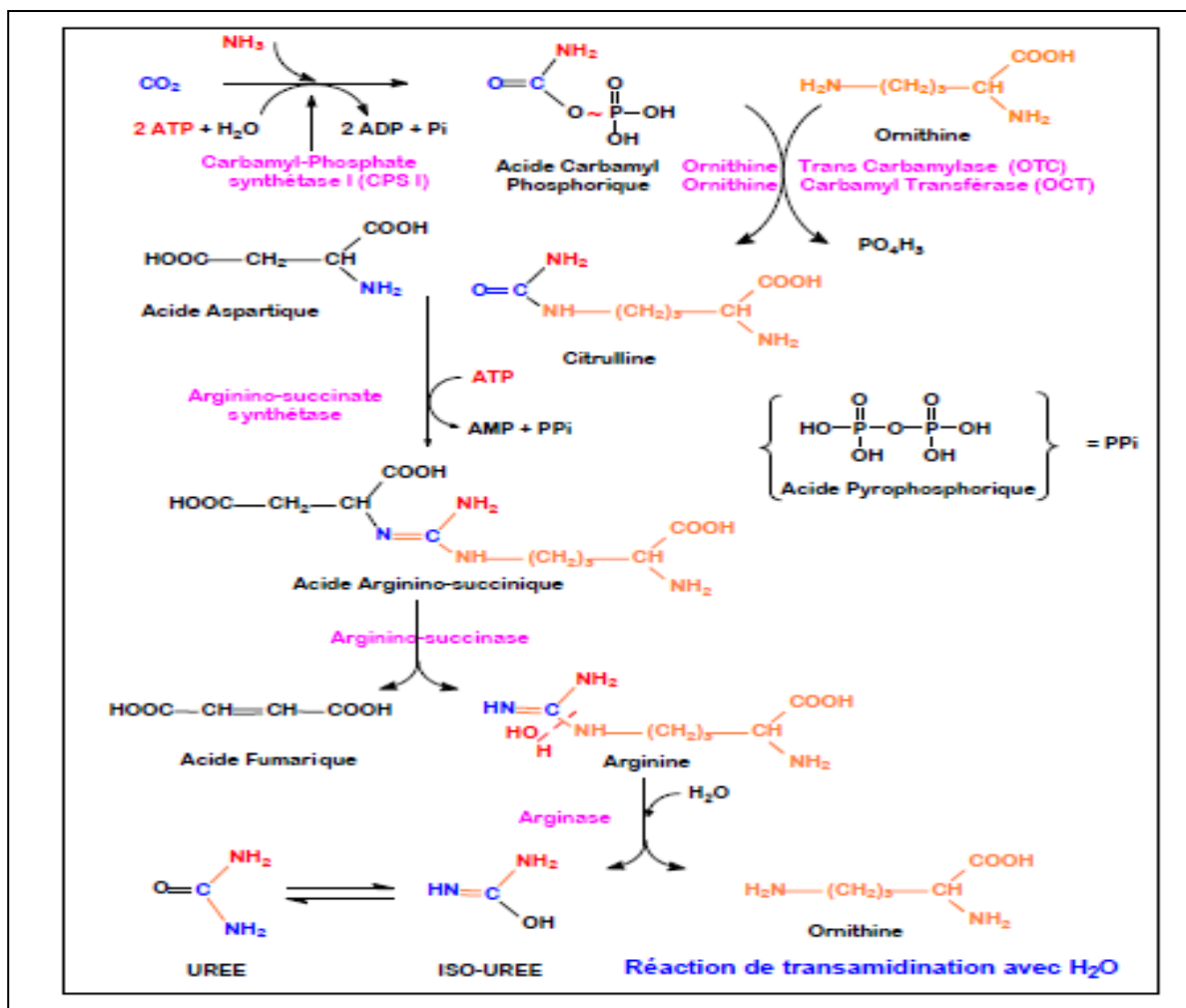


1-3 URÉOGENÈSE : CYCLE DE KREBS – HENSELEIT

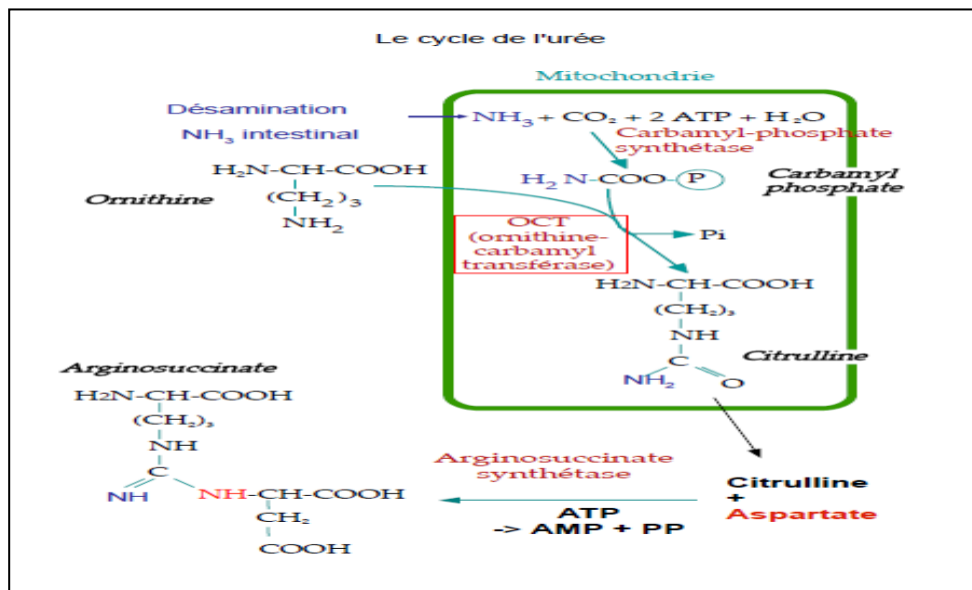
1-3-1 VUE D'ENSEMBLE



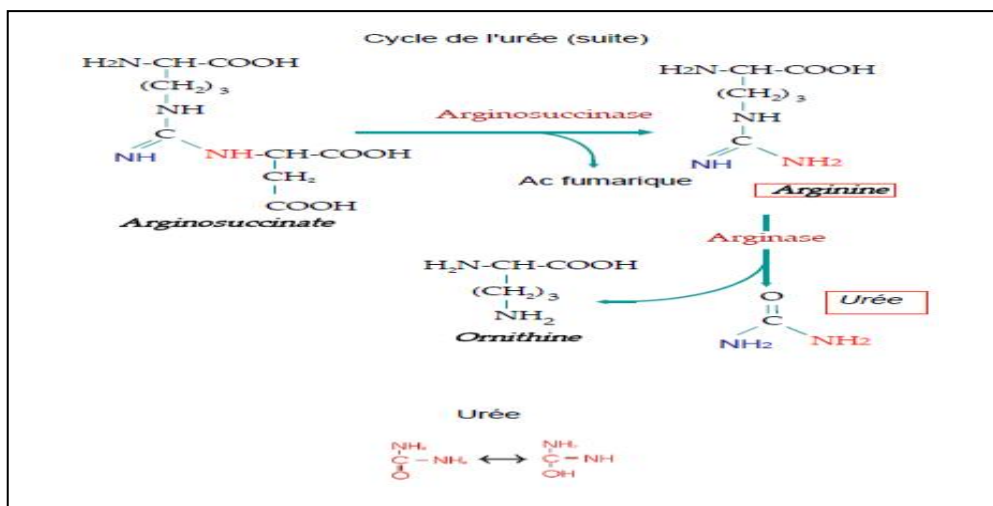
1-3-2 DESCRIPTION DES RÉACTIONS



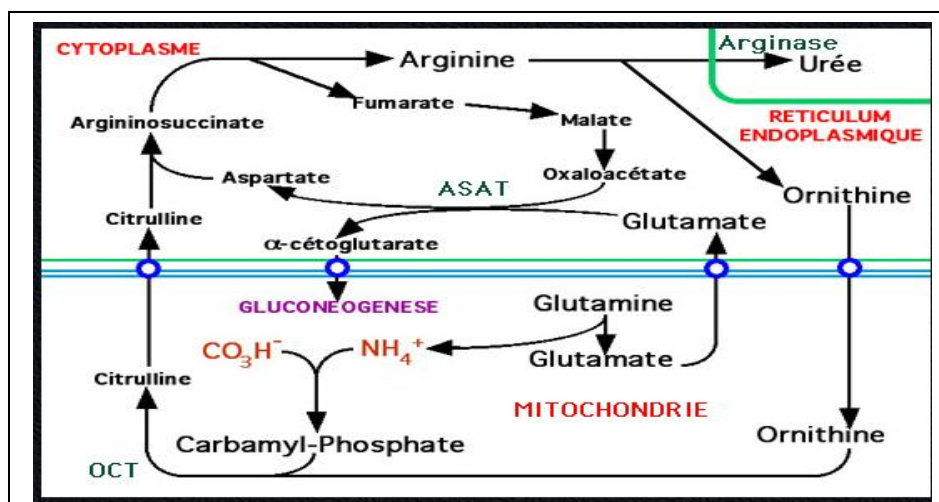
a-PHASE MITOCHONDRIALE



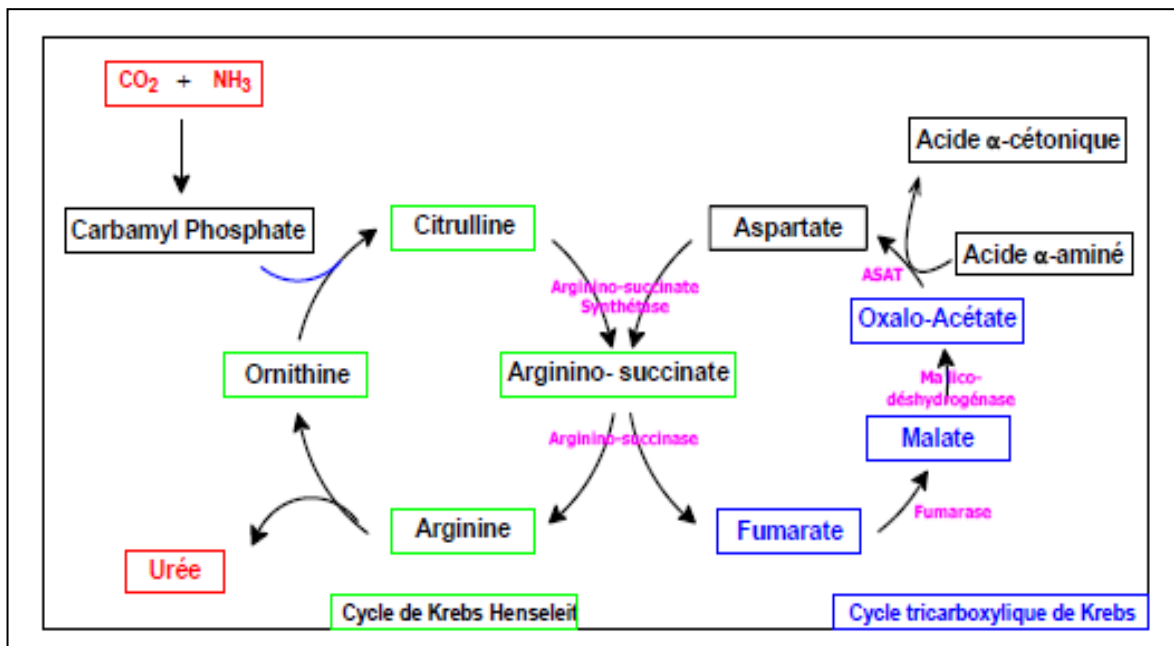
b-PHASE CYTOSOLIQUE



c-Bilan

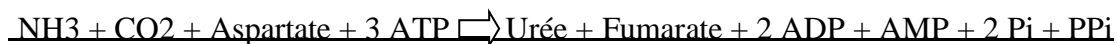


1-3-3 COUPLAGE AVEC LE CYCLE TRICARBOXYLIQUE DE KREBS



1-3-4 BILAN DU CYCLE

Le bilan brut du cycle s'écrit :



- ✓ Au cours de la formation d'une molécule de l'urée, 4 liaisons riches en énergie ont été utilisées (2 ATP en 2 ADP+ **2 Pi**, ATP en AMP + **PPi**).
- ✓ Lorsque le fumarate est transformé en oxaloacétate (cycle de Krebs) pour régénérer l'aspartate après transamination, il en résulte la formation d'une molécule de NADH, H^+ qui correspond à 3 ATP.

En conclusion, l'élimination d'un ion ammonium libre et de l'amine de l'aspartate sous forme d'une molécule d'urée ne consomme qu'une liaison phosphate riche en énergie.

C. DEVENIR DU SQUELETTE CARBONÉ

Après le départ du groupe α -aminé sous forme de l'ammoniac, les 20 acides aminés, retrouvés dans les protéines, libèrent chacun l' **α -cétoacide** (squelette carboné) correspondant.

La dégradation des 20 squelettes carbonés conduisent à la formation de sept composés à savoir :

- + α -cétooglutarate,
- + oxaloacétate,
- + fumarate,
- + acétoacétyl-CoA,
- + succinyl-CoA,
- + pyruvate
- + acétyl-CoA.

Ils rentrent dans le métabolisme intermédiaire pour la production de l'énergie ou pour la synthèse des glucides ou des lipides.

Suivant le devenir des squelettes carbonés on classe les acides aminés en trois groupes :

- **Les acides aminés glucoformateurs (glucogéniques)** dont la dégradation du squelette carboné libèrent l'un des intermédiaires suivants :

- + α-cétoglutarate,
- + oxaloacétate,
- + fumarate,
- + succinyl-CoA et
- + pyruvate.

Cette classe couvre parmi les acides aminés non essentiels : alanine, asparagine, aspartate, glutamate, glutamine, proline, glycolle, sérine, cystéine ; et parmi les acides aminés essentiels : arginine, histidine, méthionine, thréonine et valine.

- **Les acides aminés cétoènes (ou cétoniques)** dont la dégradation du squelette carboné fournit

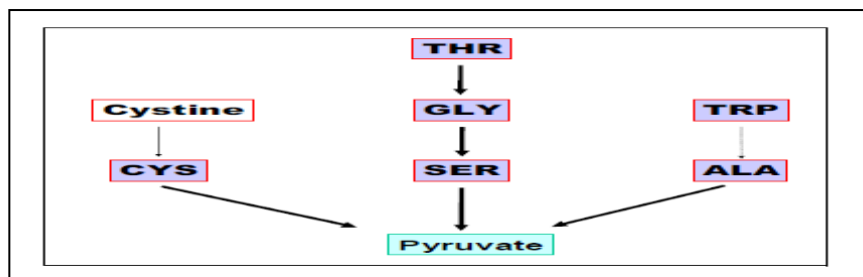
- + l'acétyl-CoA ou
- + l'acétoacétyl-CoA.

Ici on trouve 2 acides aminés essentiels : **leucine et lysine**.

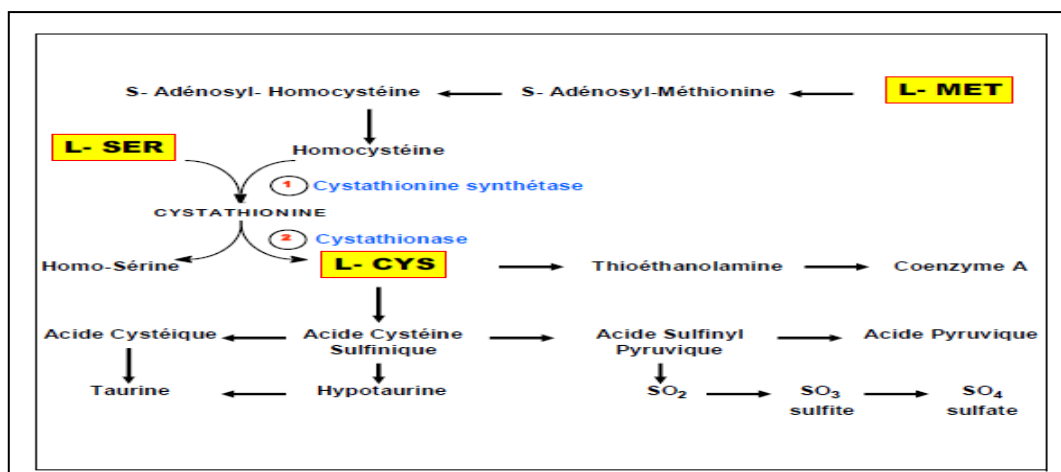
- **Les acides aminés à la fois glucoformateurs et cétoènes** : tyrosine (non essentiel), phénylalanine, tryptophane et isoleucine (tous 3 essentiels).

1-MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS CONDUISANT AU PYRUVATE

1-1 SCHÉMA GÉNÉRAL

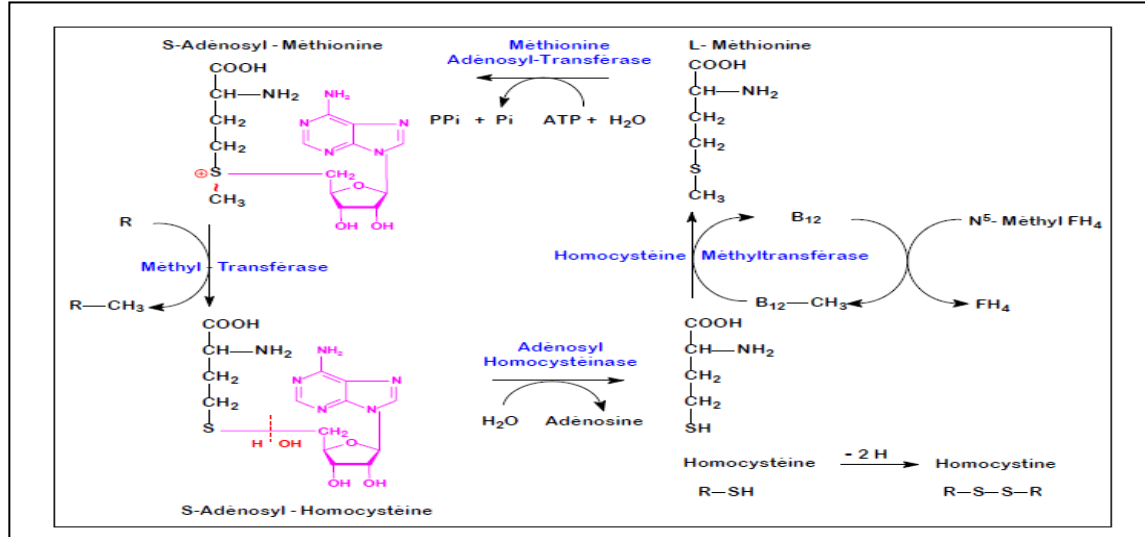


1-2 MÉTABOLISME DE LA CYSTÉINE

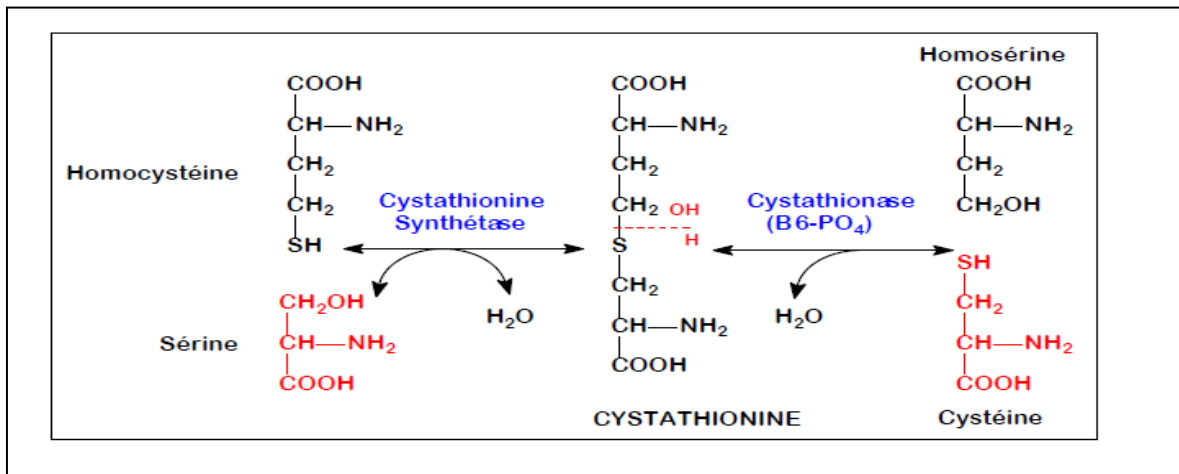


1-3 BIOSYNTHESE

a. Réaction de transméthylation

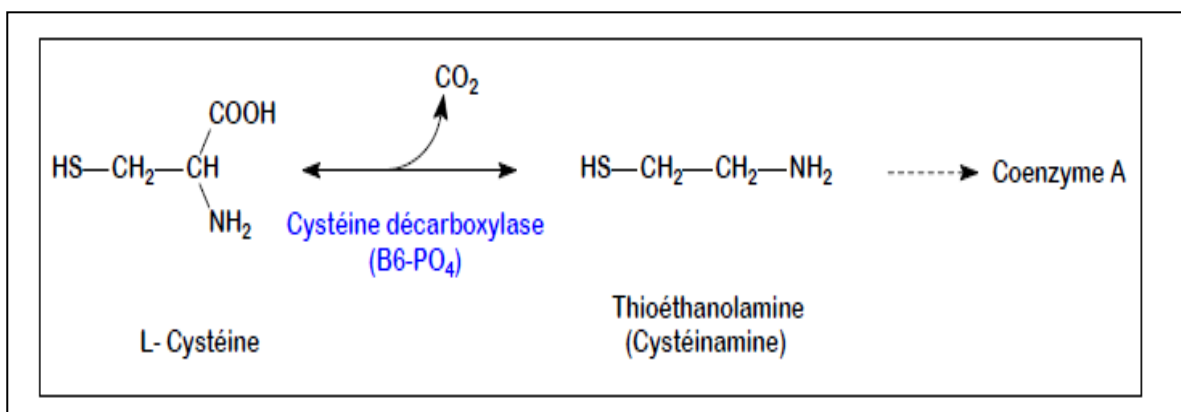


b. Réaction de transsulfuration



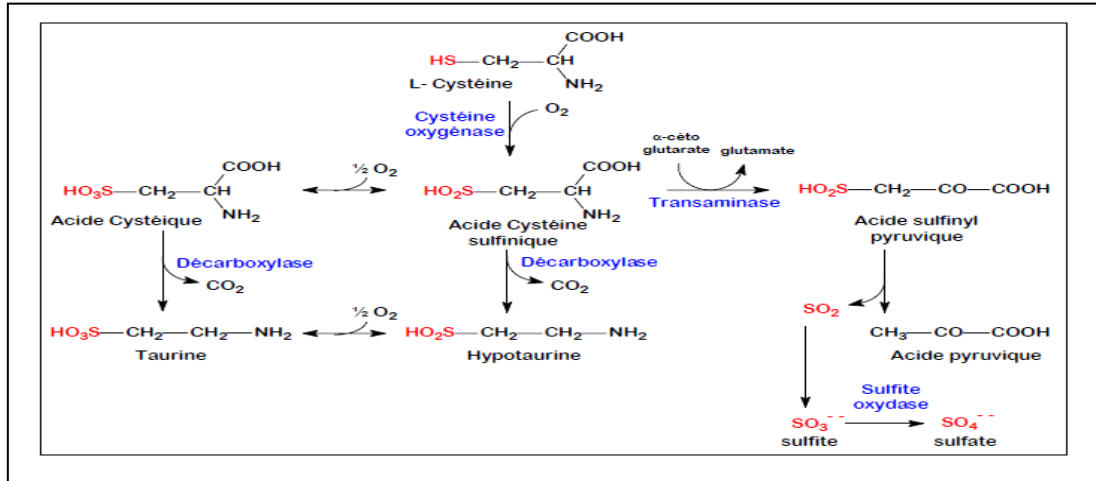
1-4 CATABOLISME DE LA CYSTÉINE

a. Décarboxylation en thioéthanolamine



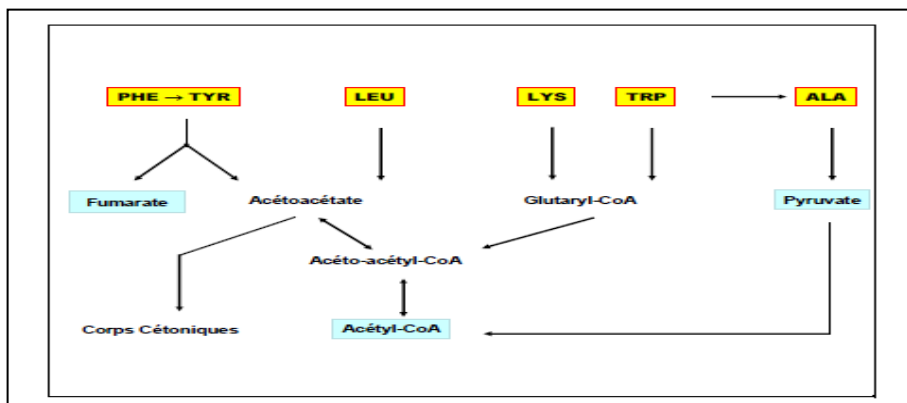
b. Oxydation en acide cystéine sulfinique

- Formation d'acide pyruvique et de sulfate
- Formation de Taurine



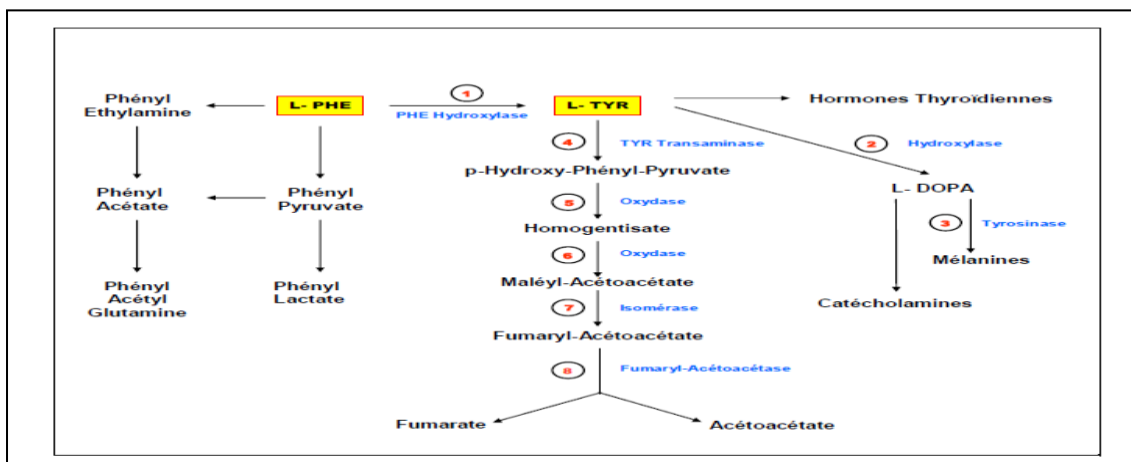
2. MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS CONDUISANT A L'ACÉTOACÉTYL-COA

1.1 SCHÉMA GÉNÉRAL

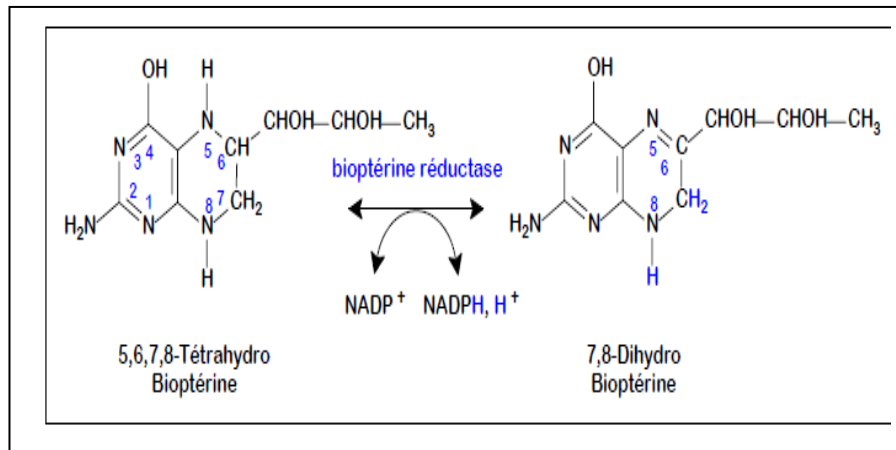
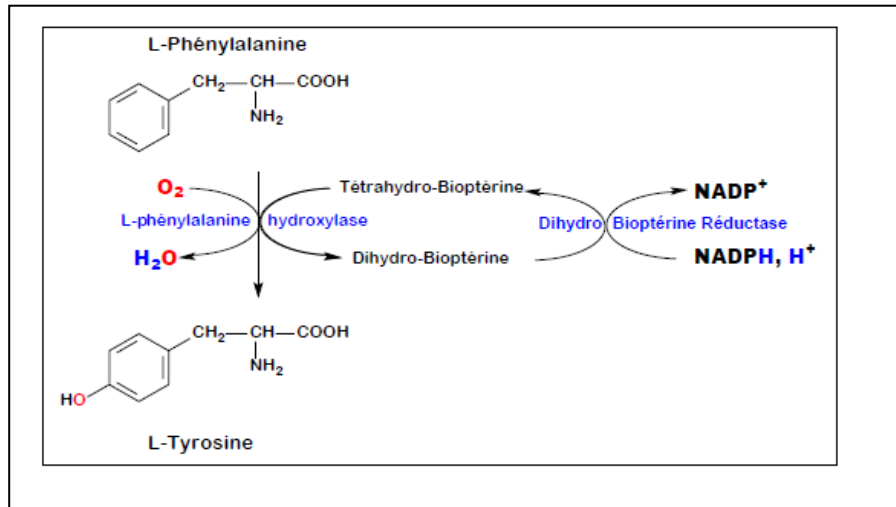


1. 2 MÉTABOLISME DE LA L-PHÉNYLALANINE ET DE LA L-TYROSINE

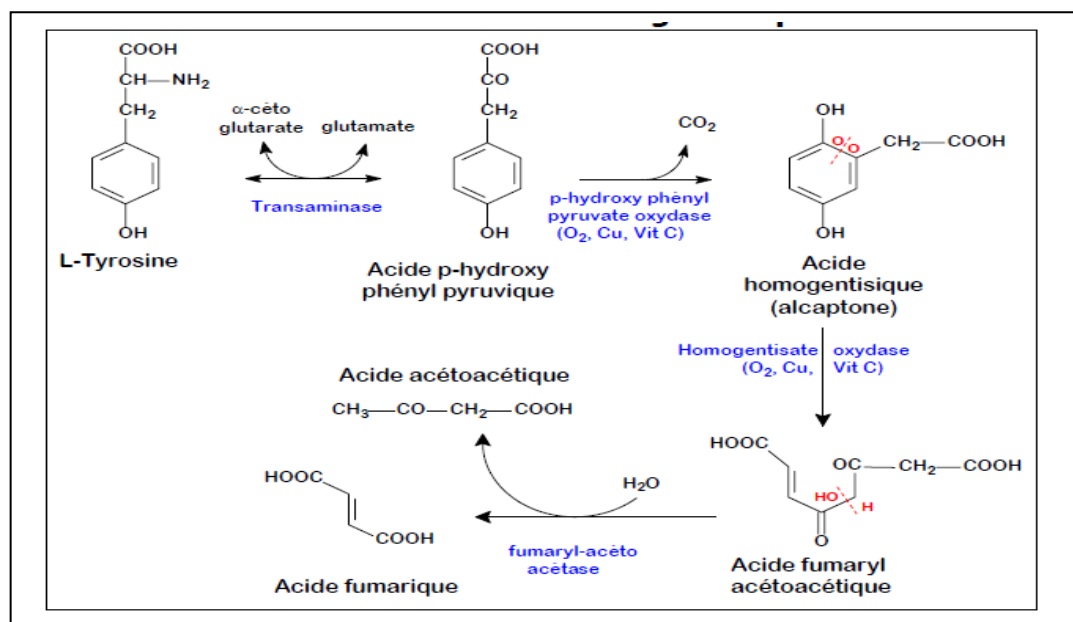
VUE D'ENSEMBLE



a.CONVERSION DE LA PHÉNYLALANINE EN TYROSINE

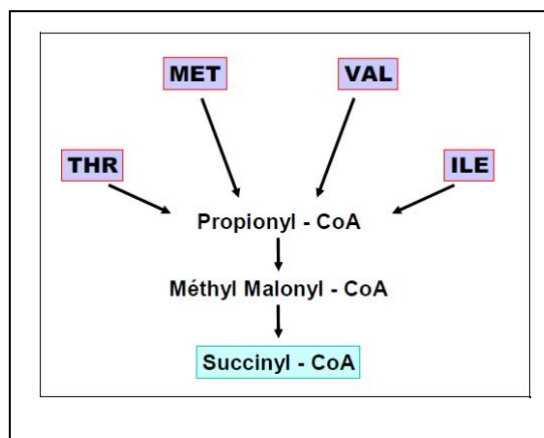


b.CATABOLISME DE LA L-TYROSINE



3. MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS CONDUISANT AU SUCCINYL-COA

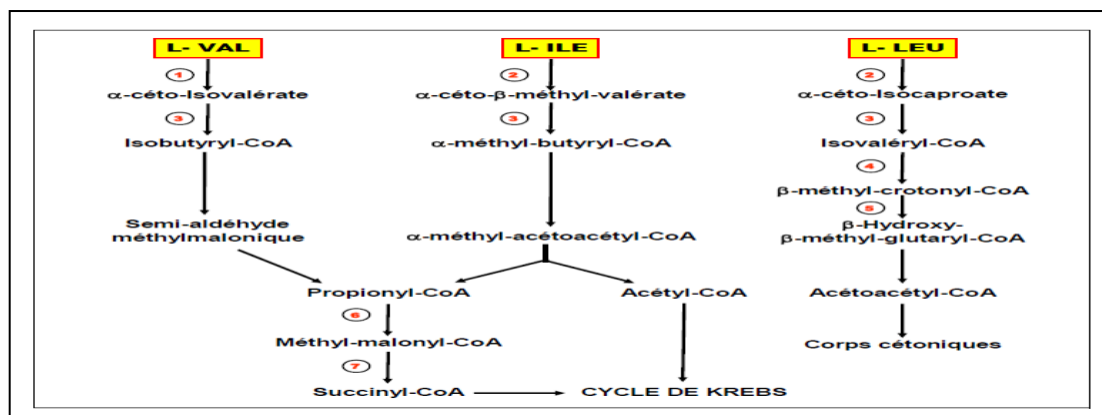
3-1 SCHÉMA GÉNÉRAL



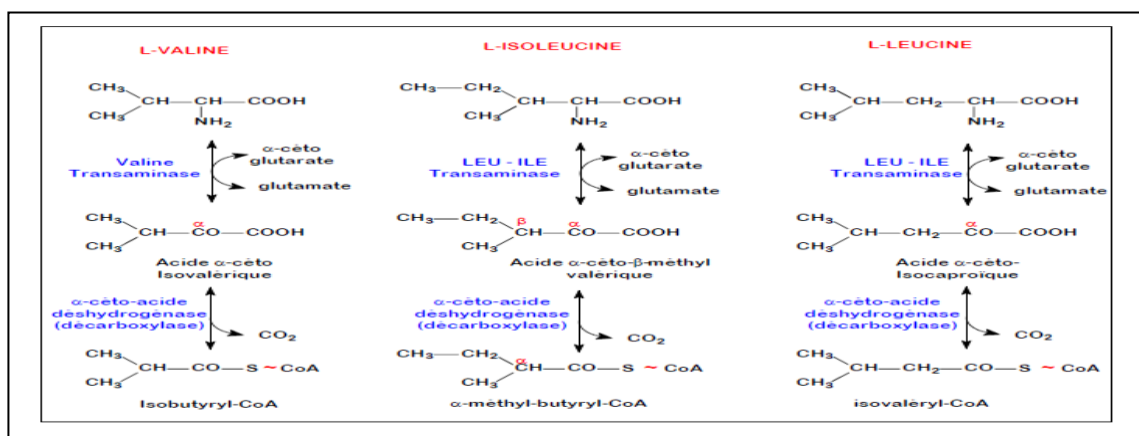
3-2 MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS ALIPHATIQUES A CHAÎNE

RAMIFIÉE : L-VALINE, L-ISOLEUCINE ET L-LEUCINE

a. VUE D'ENSEMBLE



b. DESCRIPTION DES DEUX PREMIÈRES ÉTAPES



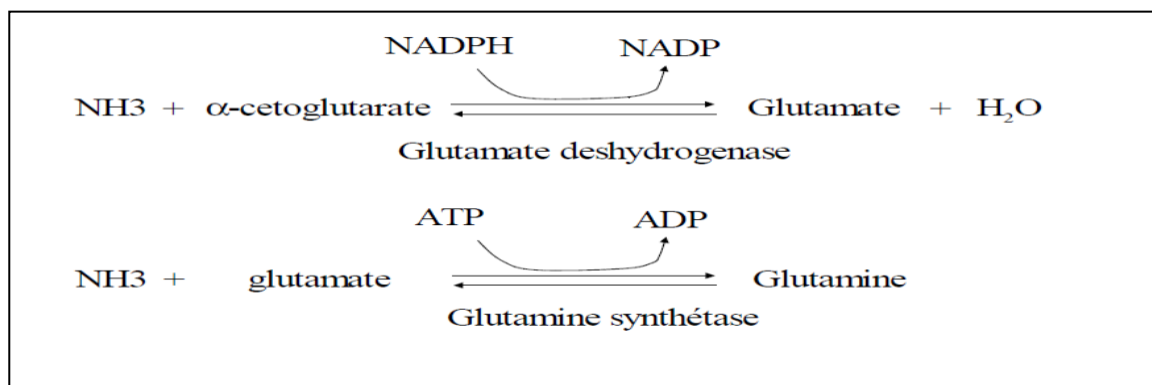
D- BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINÉS

1. Introduction

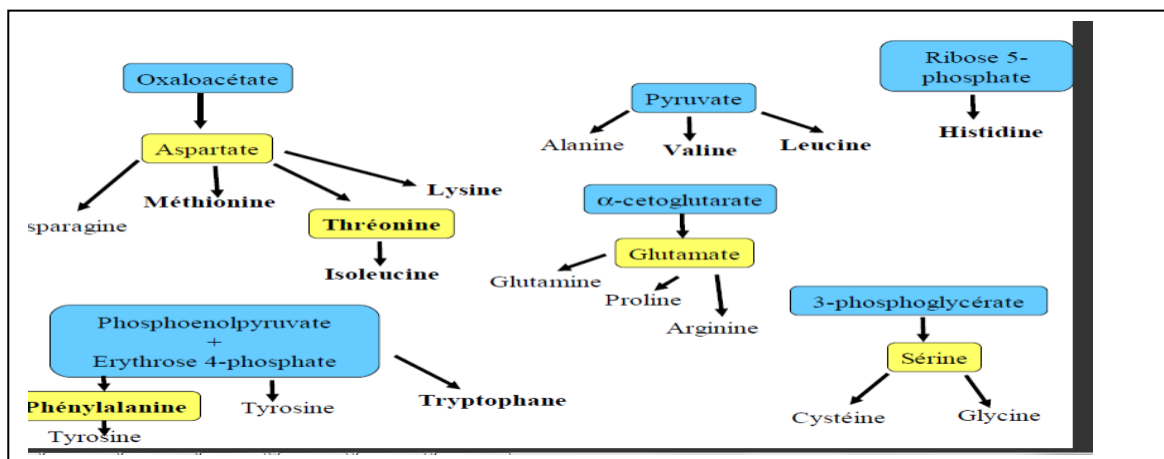
- Les Sources de l'azote incorporé dans les acides aminés :
 - ✓ Ammoniac synthétisé à partir d'azote gazeux par des microorganismes
 - ✓ Transfert de l'azote vers les acides aminés par le glutamate
- Le squelette carboné vient de la voie des pentoses et du cycle de l'acide citrique

1-1 Glutamate-Glutamine

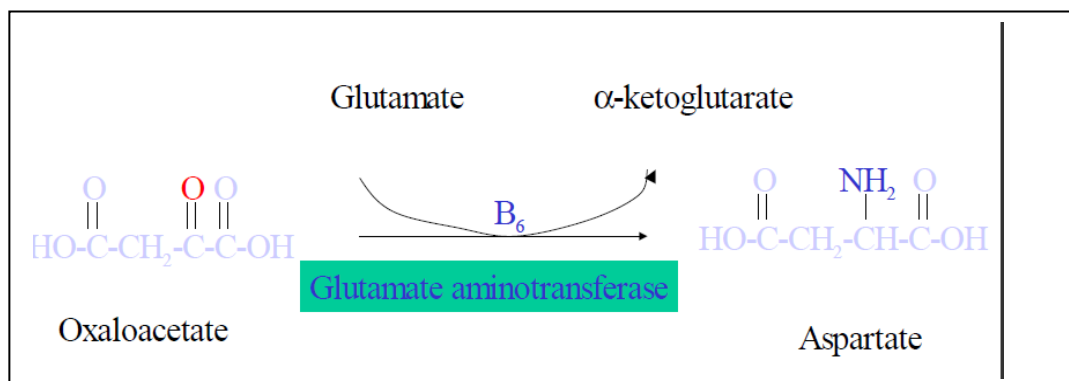
L'ammoniac est assimilé dans les aminoacides par l'intermédiaire du glutamate et de la glutamine



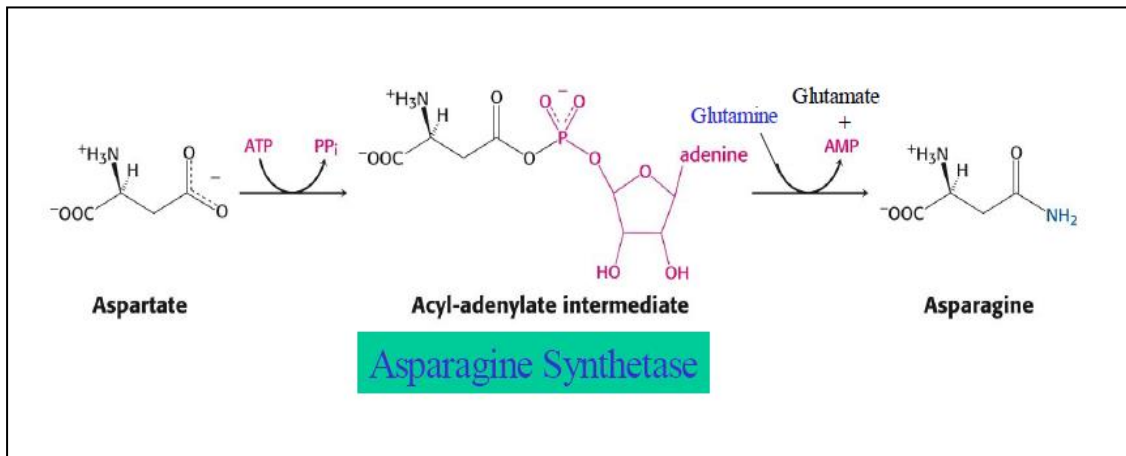
1-2 Regroupement des aminoacides selon la voie de synthèse



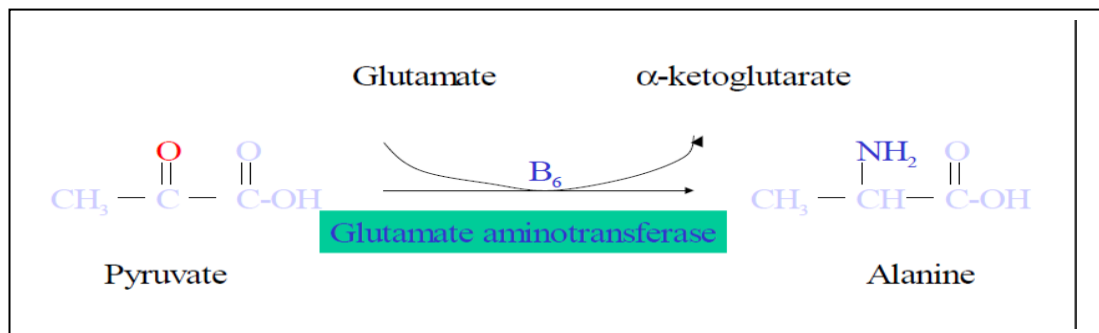
2-Synthèse de l'aspartate



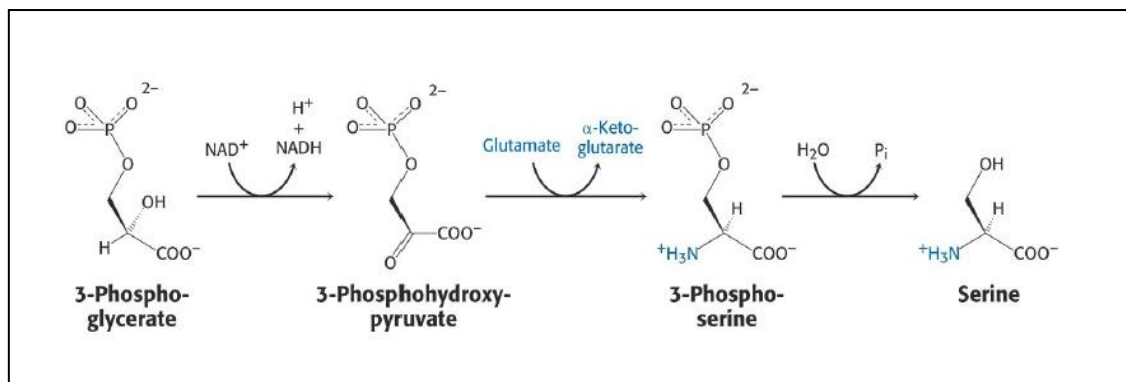
3. Synthèse de l'asparagine



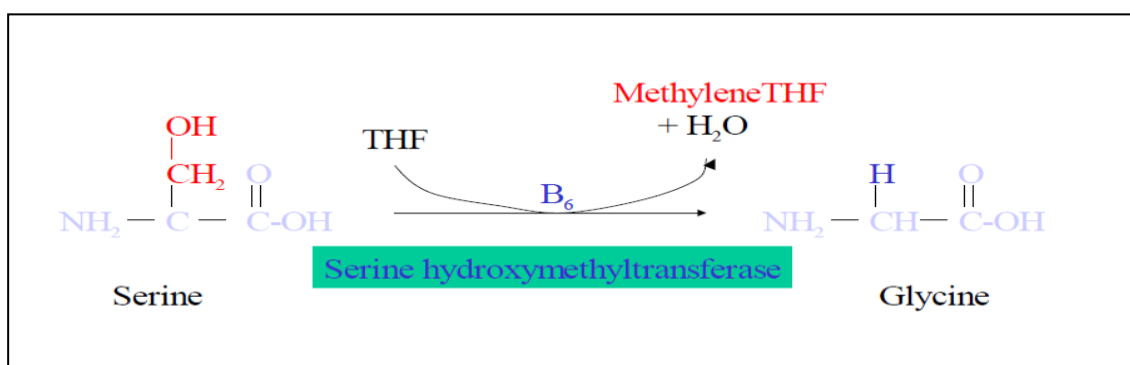
4. Synthèse de l'alanine



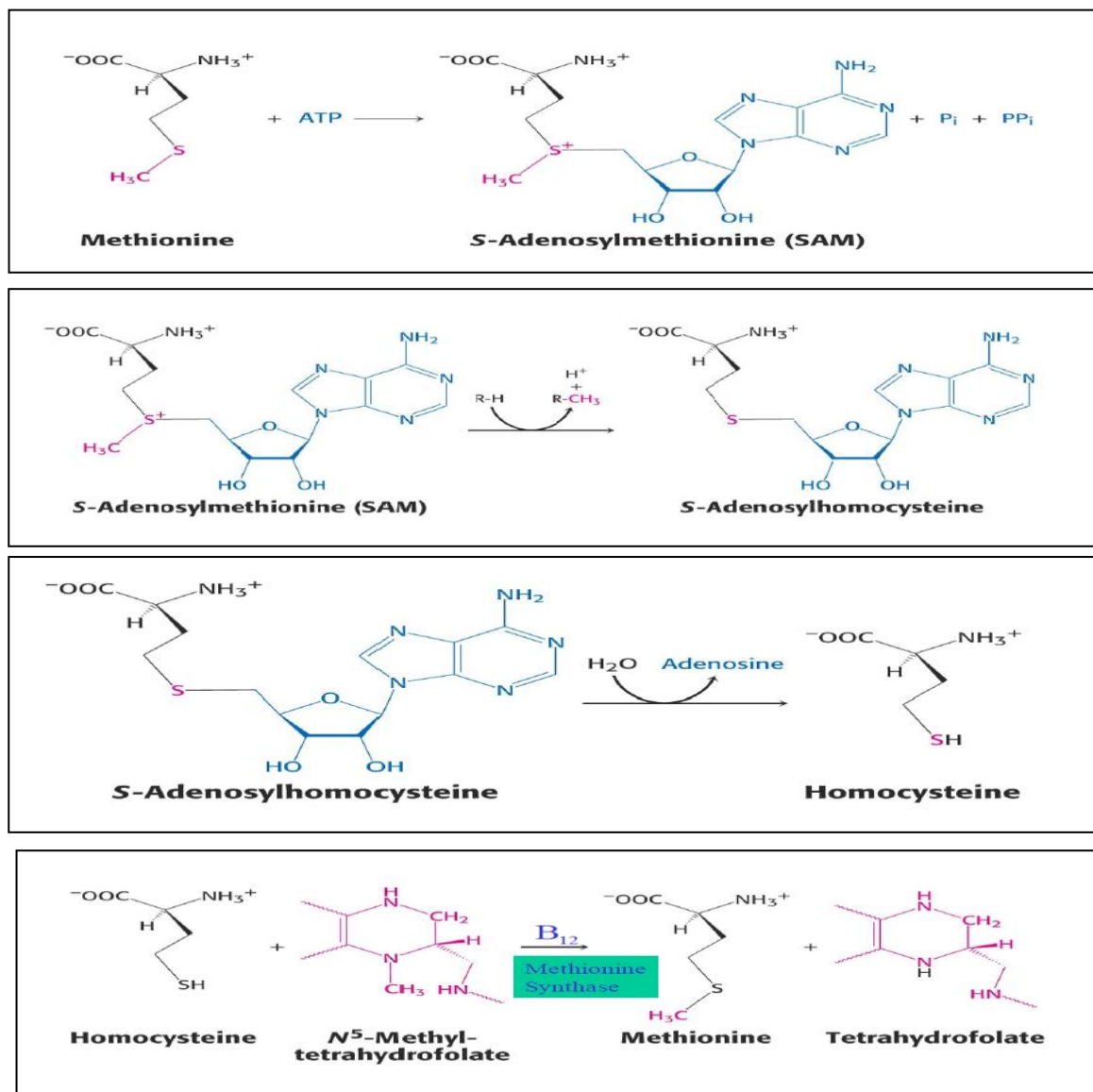
5. Synthèse de la sérine



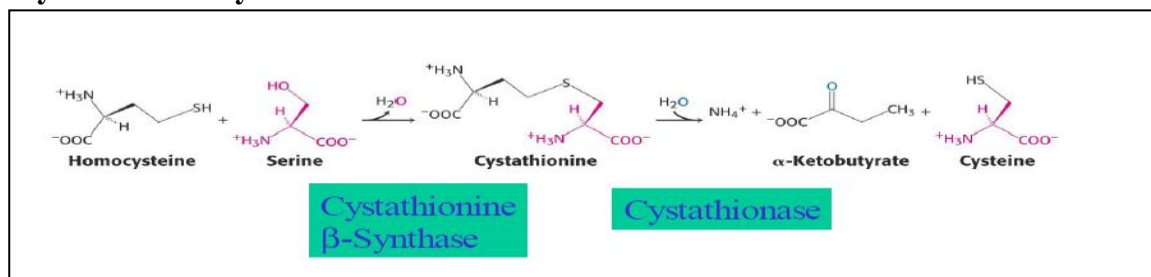
6. Synthèse de la Glycine



7- La Cystéine est synthétisée à partir de la sérine et la méthionine via la synthèse de l'homocystéine



8. Synthèse de la cystéine



Bilan

Contrairement aux métabolismes glucidique et lipidique, le métabolisme azoté n'a pas de fatalité énergétique. Les macromolécules azotées sont des macromolécules informationnelles :

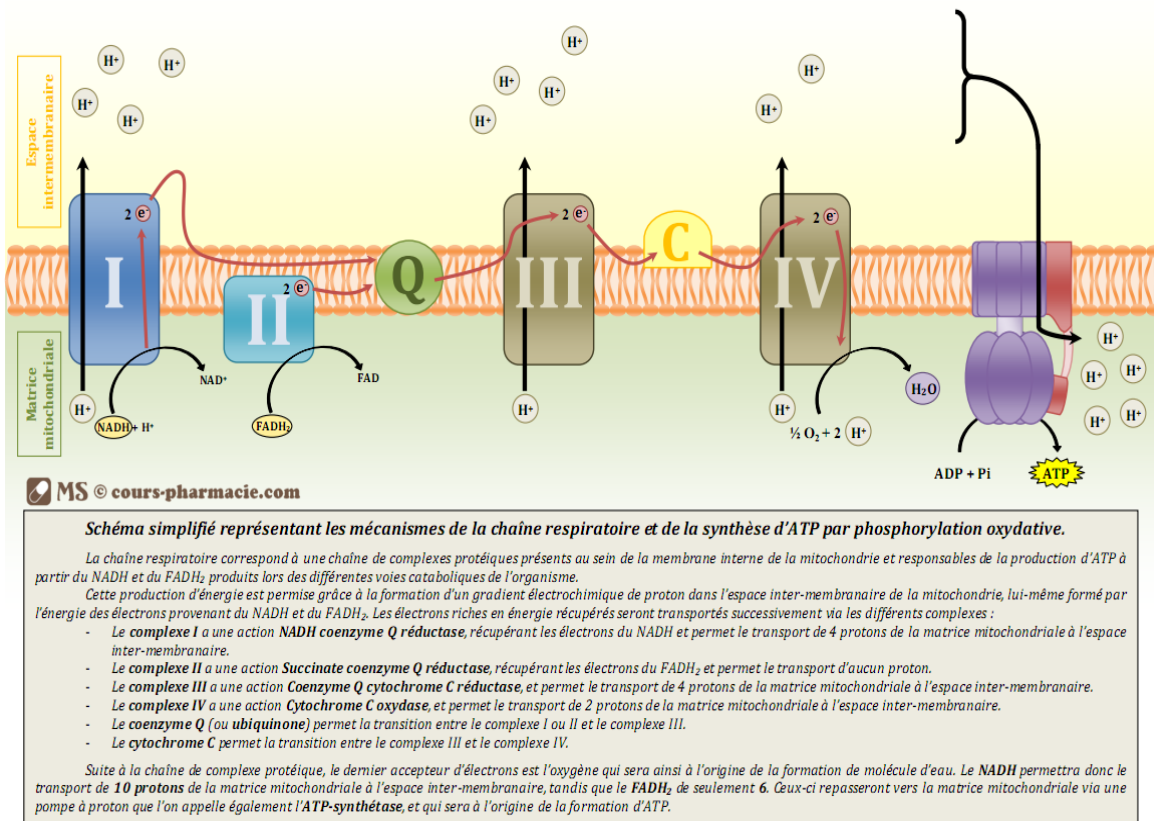
- ✓ Les acides nucléiques contiennent l'information génétique
- ✓ Les protéines sont directement le produit de l'expression des gènes

Chapitre IV : La Chaîne Respiratoire Mitochondriale (CRM)

1-Introduction

La chaîne respiratoire correspond à une association de **complexes protéiques** présents au sein de la **membrane interne de la mitochondrie** et responsable, avec l'ATP synthétase, de la **phosphorylation oxydative**. Ce processus associe l'oxydation du NADH et du FADH₂, tous deux produits lors des différentes voies cataboliques de l'organisme (glycolyse, cycle de Krebs, hélice de Lénine...), à la **production d'ATP** et ceci grâce à la formation d'un **gradient de protons**.

2-Les transporteurs d'électrons



Tout au long de la chaîne, les électrons provenant du NADH et du FADH₂, vont perdre de l'énergie qui sera utilisée pour former le **gradient électrochimique de proton entre l'espace inter-membranaire et la matrice mitochondriale**. Les électrons riches en énergie ainsi récupérés seront transportés successivement via les différents complexes : Le **NADH** permettra donc le transport de **10 protons** de la matrice mitochondriale à l'espace inter-membranaire, tandis que le **FADH₂** de seulement **6**.

✓ Le complexe I :

A une action **NADH coenzyme Q réductase**, récupérant les électrons du NADH et permet le transport de **4 protons** de la matrice mitochondriale à l'espace inter-membranaire.

- ✓ **Le complexe II** a une action **Succinate coenzyme Q réductase**, récupérant les électrons du FADH_2 et permet le transport d'**aucun proton**.
- ✓ **Le complexe III** a une action **Coenzyme Q cytochrome C réductase**, et permet le transport de **4 protons** de la matrice mitochondriale à l'espace inter-membranaire.
- ✓ **Le complexe IV** a une action **Cytochrome C oxydase**, et permet le transport de **2 protons** de la matrice mitochondriale à l'espace inter-membranaire.
- ✓ **Le coenzyme Q** (ou **ubiquinone**) permet la **transition entre le complexe I ou II et le complexe III**. Il est intéressant de préciser ici que le coenzyme Q accepte également les électrons provenant du cytosol.
- ✓ **Le cytochrome C** permet la transition entre le complexe III et le complexe IV.

Les électrons de basses énergies libérés **à la fin de la chaîne respiratoire** réagiront ainsi avec **les molécules d'oxygène et les protons** présents dans la matrice mitochondriale **afin de former des molécules d'eau**.

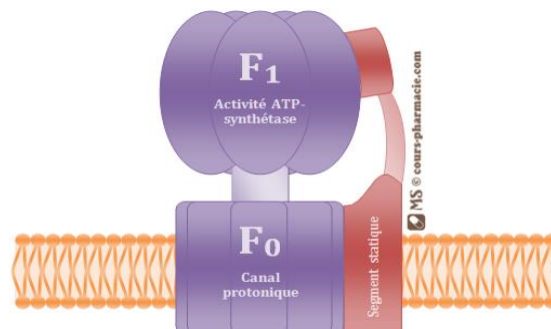
Le fonctionnement progressif de la chaîne respiratoire est nécessaire car **les électrons libérés par le NADH et le FADH_2 sont riches en énergie** et de cette manière ne peuvent pas réagir d'emblée (du premier coup) avec les molécules d'oxygène.

Le cyanure bloque le transfert d'électrons au niveau du complexe IV par combinaison avec le fer ferrique Fe^{3+} . **La roténone** est un inhibiteur du complexe I.

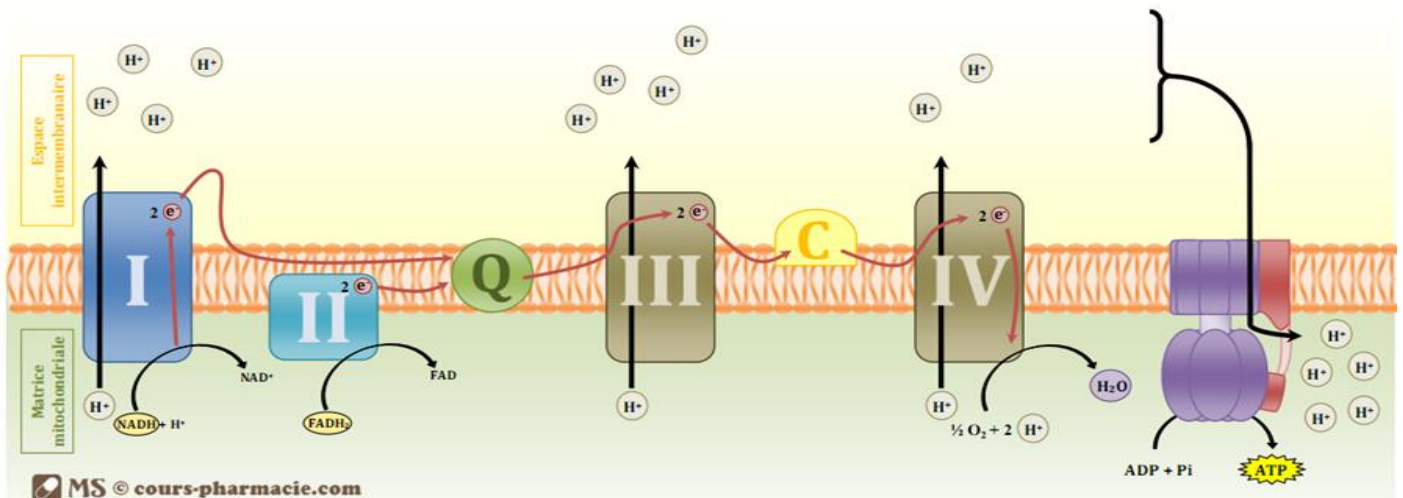
3- L'ATP synthétase

L'**ATP synthétase** est une pompe ionique inversée, qui au lieu de **transporter les protons dans le sens inverse du gradient de concentration**, entraîne la synthèse d'ATP grâce au passage des protons dans le sens du gradient.

Elle est constituée d'une **sous-unité F_0** intra-membranaire qui joue de rôle de canal protonique, d'une **sous-unité F_1** baignant dans la matrice mitochondriale et qui possède une activité ATP-synthétase, et d'une partie statique stabilisant la structure.



De cette manière le **gradient de proton** formé de part et d'autre de la membrane interne de la mitochondrie permet la **synthèse d'ATP** qui sera libéré dans la matrice mitochondriale. **Les 10 protons du NADH** permettront une synthèse théorique de **3 ATP** et les **6 protons du FADH₂** de **2 ATP**.



4- Molécule matriciel & molécule cytosolique

Il est important de faire la distinction entre le **rendement de la production d'ATP** entre des molécules riches en énergie produites dans la **matrice mitochondriale** (cycle de Krebs et hélice de Lénine) et celles produites dans le **cytosol** (glycolyse).

En effet les molécules produites dans la matrice **interagissent directement avec les complexes protéiques de la chaîne respiratoire**, alors que celles produites dans le cytosol devront tout d'abord **passer dans la matrice via des navettes**.

4-1 Les différentes navettes

Les **molécules de NADH** produites dans le cytosol passent facilement à travers la **membrane externe** de la mitochondrie qui est très perméable.

Ceci n'est pas le cas de la **membrane interne**, obligeant le NADH à transmettre ses électrons riches en énergie à d'autres molécules de transfert, différentes **selon la navette**.

a-La navette malate-aspartate

Les **électrons riches en énergie** sont ici transférés à l'**oxaloacétate** pour former le **malate** qui passera dans la matrice mitochondriale où il retransmettra ses électrons au NAD⁺ afin de reformer le **NADH**.

La **production d'ATP** sera donc ici la même que pour les molécules de NADH produites dans la **matrice**. Cette navette est plus particulièrement présente au niveau du **cœur et du foie**.

b. La navette glycérol 3-phosphate

Les électrons riches en énergie sont ici transférés au **glycérol 3-phosphate** qui retransmettra ses électrons au FADH₂. La **production d'ATP** sera donc ici **inférieure** aux molécules de NADH produites dans la **matrice**. Cette navette est plus particulièrement présente au niveau des **muscles squelettiques et du cerveau**.

4-2. Bilan énergétique

Le but ici est de comprendre pourquoi **le bilan énergétique** du catabolisme d'une molécule de glucose **est tantôt de 36 ATP et tantôt de 38 ATP**.

Connaissant maintenant la présence et le fonctionnement **des navettes**, ainsi que la présence de l'une ou l'autre d'entre elles dans **les différents tissus considérés**, nous pouvons facilement comprendre cette différence **de 2 ATP**.

En effet nous sommes face à deux situations

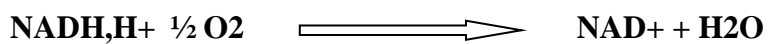
- La première consiste à considérer **la navette malade-aspartate** qui participe à la production de **3 ATP par molécules de NADH produites au niveau de la glycolyse**.
- La deuxième consiste à considérer **la navette glycérol 3-phosphate** qui permet la production de seulement **2 ATP par molécules de NADH produites au niveau de la glycolyse**.

5-Variation d'énergie libre d'oxydation de NADH,H⁺ et de FADH₂

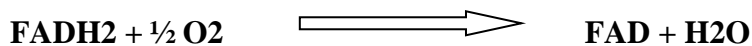
Les deux principaux **coenzymes**, donneurs d'électrons dans la chaîne respiratoire, sont **le NADH,H⁺ et le FADH₂**. Les électrons sont transportés jusqu'à l'oxygène.

L'énergie libre d'oxydation de NADH,H⁺ et de FADH₂ peut être calculée à partir de la formule liant $\Delta E^{\circ'}$ et $\Delta G_o'$.

Les réactions globales d'échange des électrons entre les couples rédox sont :



$$\Delta E^{\circ'} = +1,14 \text{ V} \qquad \Delta G_o' = - 52 \text{ kcal/mol}$$



$$\Delta E^{\circ'} = +0,88 \text{ V} \qquad \Delta G_o' = - 40 \text{ kcal/mol}$$

L'énergie libérée par l'oxydation de ces cofacteurs réduits est disponible au niveau de la cellule pour la production de l'ATP mais **la cellule ne peut supporter de brusques variations de potentiel ni d'énergie libre de telle ampleur, qui conduiraient à sa destruction**.

- Pour s'en protéger la cellule met en oeuvre **une séquence de groupes de transporteurs**. Les électrons sont alors transportés par étape à travers une série de complexes multienzymatiques.
- **La variation de potentiel ou d'énergie se fait donc par fractions et par escaliers** depuis le cofacteur réduit jusqu'à l'oxygène.

6. Les groupes transporteurs des électrons

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

1- Complexe I - NADH,H⁺ - CoQ Réductase (FP1)

2-Complexe II - Succinate - CoQ Réductase (FP2).

3- Complexe III – CoQH2 - Cytochrome c réductase

4- Complexe IV - Cytochrome c oxydase

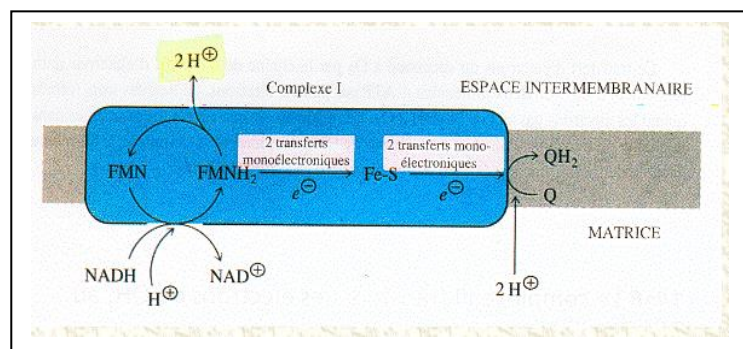
6-1 Complexe I - NADH,H+ - CoQ Réductase (FP1)

C'est un complexe multi-enzymatique qui **transporte les électrons de NADH,H+ au coenzyme Q appelé encore Ubiquinone** à travers une séquence où apparaissent des protéines **Fer-Soufre (FeS)**:

La circulation des électrons est spontanée et se fait dans le sens d'une augmentation du potentiel.



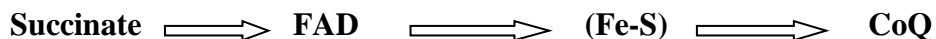
L'enzyme principale de ce **complexe I** est la **NADH,H+ déshydrogénase à FMN** (Est une flavoprotéine appelée FP1, de masse moléculaire de 250 000 daltons. Cette enzyme est inhibée par l'**Amytal**, la **roténone** et la **ptéricidine**. L'un de ces composés **inhibe le transport des électrons dans le complexe I**.



6-2 Complexe II - Succinate – CoQ réductase (FP2)

Ce complexe enzymatique transporte les électrons du succinate jusqu'au coenzyme Q. L'enzyme principale du complexe est la **succinate déshydrogénase à FAD**. *C'est la flavoprotéine FP2*.

Ici encore les protéines FeS interviennent pour donner la séquence suivante :



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

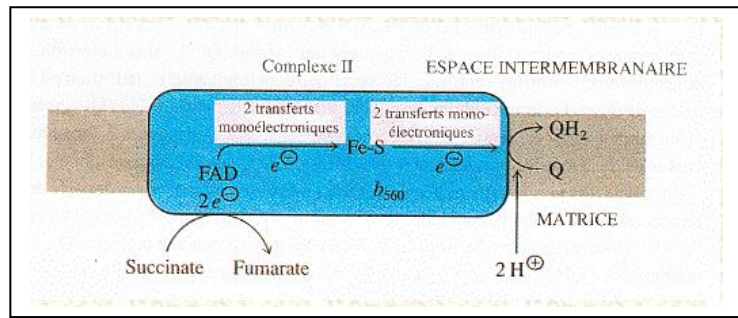
Les plus importants sont les suivants :

-Complexe Acyl-CoA déshydrogénase (FP3). Enzyme de la b-oxydation des acides gras



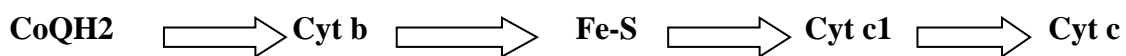
-Glycérol 3-phosphate déshydrogénase (FP4) mitochondriale à FAD. C'est aussi une flavoprotéine.





6-3 Complexe III - CoQH2 - Cytochrome c réductase

Ce complexe multi-enzymatique transporte les électrons **entre le coenzyme Q réduit (CoQH2) et le cytochrome c** suivant la séquence suivante :

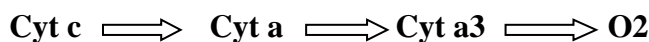


Le transfert des électrons dans ce complexe est spontané. Il est inhibé entre **le cyt b et le cyt c1** par l'**ANTIMYCINE A**.

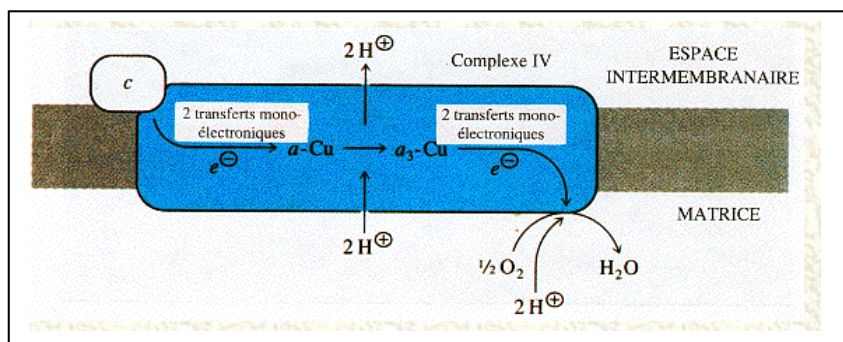
6-4 Complexe IV - Cytochrome c oxydase

Il transporte les électrons jusqu'à l'oxygène.

On obtient :



Le transfert des électrons entre le cyt a3 et l'oxygène est inhibé par **l'azide**, par le **CO** et par les **cyanures** qui constituent **des poisons respiratoires violents**



7- Organisation du transport des électrons dans la chaîne respiratoire

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

8- Création de gradient de densité de protons

8-1 Gradient de densité de protons

Lors du transport des électrons un gradient de densité de protons (gradient électrochimique) est créé à travers la membrane mitochondriale interne. Des protons sont pompés de façon unidirectionnelle de la matrice vers l'espace intermembranaire.

Au niveau des complexes I, III et IV il existe, dans la membrane mitochondriale interne, des complexes protéiques qui se comportent comme des pompes à protons, alimentées par l'énergie libre fournie par le transport des électrons. Ceci constitue **la théorie chimioosmotique postulée par P. Mitchell en 1968**.

- Le pH à l'intérieur de la matrice augmente et devient supérieur à celui de l'espace intermembranaire. Il se crée un ΔpH négatif.
- Les protons sont pompés au niveau de 3 sites:
 - **site 1** : Complexe NADH,H⁺ - CoQ réductase (FP1)
 - **site 2** : Complexe CoQH₂ - Cytochrome c réductase
 - **site 3** : Cytochrome c oxydase
- Le passage des électrons à chaque site crée un ΔE° . Le ΔG° correspondant sera utilisé pour la synthèse de l'ATP.
- Ainsi l'oxydation de NADH,H⁺, dont les électrons circulent à travers les 3 sites, provoque la formation de **3 ATP**;
- Celle de FADH₂, dont les électrons entrent au niveau du **site 2** provoque la formation de **2 ATP**.

La création d'un **gradient de densité de protons** par le **flux des électrons à travers les 3 sites de conservation de l'énergie** implique que les protéines de transport de protons fonctionnent de façon irréversible et asymétrique de telle façon que les protons puissent être pompés du côté matriciel vers le côté cytoplasmique.

8-2 Mécanisme de la synthèse de l'ATP - théorie de Mitchell

Les étapes sont les suivantes :

- 1- En tout premier lieu, le transport des électrons à travers la chaîne respiratoire est nécessaire.
- 2- La formation de l'ATP exige la création de gradient de densité de protons entre la matrice et l'espace intermembranaire. c'est le potentiel électrochimique créé qui fournit l'énergie nécessaire à la synthèse de l'ATP.
- 3- Une fois le gradient créé, la synthèse de l'ATP est effectuée par une enzyme situées sur le côté matriciel de la membrane mitochondriale interne. Ces sphères sont connues sous le nom de facteur de couplage 1 ou F₁. Son rôle physiologique est de catalyser la synthèse de l'ATP. Il contient l'ATPase ou l'ATP synthétase.
- 4- A la base de F₁, il existe une autre unité protéique essentielle appelée Fo ou canal protonique. La liaison entre Fo et F₁ est assurée par plusieurs autres protéines dont l'ensemble est le complexe Fo-F₁. Le facteur Fo assure le reflux des protons de l'espace intermembranaire vers la matrice à travers la membrane interne et permet la libération de l'énergie nécessaire à la synthèse de l'ATP.
- 5- Quant à la synthèse de l'ATP on sait peu de choses. On pense que son initiation débute grâce à l'action directe du flux de protons à travers Fo sur F₁. Le P_i est activé et, simultanément, est attaqué par l'ADP pour donner l'ATP.

8-3 Régulation de la synthèse de l'ATP

La vitesse de phosphorylation oxydative est conditionnée par le besoin en ATP.

Dans les conditions physiologiques le transport des électrons est étroitement lié à la synthèse de l'ATP. Le facteur le plus important qui détermine la vitesse de phosphorylation est le taux d'ADP dans la cellule.

La régulation de la vitesse de phosphorylation oxydative par le taux d'ADP est appelée **contrôle respiratoire**. La signification physiologique est évidente. **La consommation d'ATP entraîne l'augmentation du taux d'ADP qui constitue un signal important qui déclenche l'écoulement des électrons dans la chaîne respiratoire à partir de NADH,H⁺ et de FADH₂.**

8-4 Inhibition de la synthèse de l'ATP

La formation de l'ATP utilise l'énergie mise en réserve par **le potentiel électrochimique créé lors de la formation du gradient de densité de protons**. Elle entraîne donc la dissipation de l'énergie. Par le reflux des protons vers la matrice, elle permet aussi la neutralisation du gradient électrique (relaxation).

Plusieurs composés peuvent affecter le fonctionnement de ce complexe.

8.4.1 Oligomycine

C'est un antibiotique. Elle se fixe sur le canal protonique (Fo) et le bloque, empêchant ainsi le reflux des protons vers la matrice. La synthèse de l'ATP et la relaxation de la membrane sont donc inhibées. Par voie de conséquence le transport des électrons dans la chaîne respiratoire se trouve à son tour arrêté. En résumé l'oligomycine bloque le transport des électrons et la phosphorylation de l'ADP d'où inhibition de la phosphorylation oxydative.

8-4-2- Les découplants

Ce sont souvent des transporteurs lipophiles de protons. Le composé souvent cité est **le 2,4-dinitrophénol**. Il diffuse à travers la membrane mitochondriale interne et peut ainsi transporter des protons d'un lieu à un autre. Par ce fait il annule le gradient de densité de phosphorylation sans perturber le transport des électrons. L'énergie libre fournie par le transport des électrons est, dans ce cas, entièrement dissipée sous forme de chaleur.

- Cette production d'énergie en présence de découplant prend le nom de thermogénèse.
- Les animaux et les humains développent **un tissu adipeux spécial, appelé graisse brune**. Ce dernier est très riche en mitochondries qui possèdent, dans leur membrane interne, une protéine découplante appelée thermogénine.
- Après la création du gradient, **les protons**, au lieu de retourner à la matrice par le canal protonique (Fo), **sont acheminés par la thermogénine pour produire de la chaleur plutôt que de l'ATP**.
- Ce processus est sollicité pour **la lutte contre le froid et pour le maintien de la température corporelle des animaux en hibernation**.