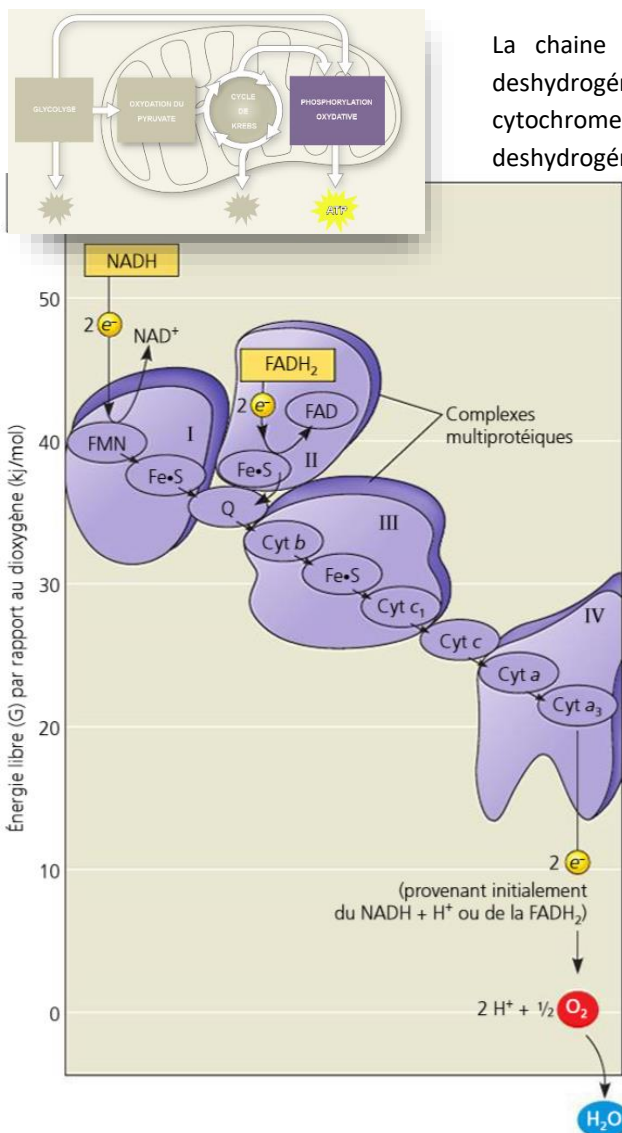


## LA CHAÎNE DE TRANSPORT DES ÉLECTRONS

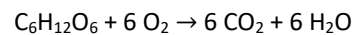
La chaîne de transport des électrons – également appelée chaîne respiratoire - est la troisième étape du métabolisme aérobie de la cellule. Toutes les étapes oxydatives des carburants de la cellule (catabolisme des glucides, acides gras et acides aminés) convergent vers cette étape finale de la respiration cellulaire. Cette dernière étape utilise un gradient électrochimique pour former de l'ATP : c'est la phosphorylation oxydative. La phosphorylation oxydative est un processus qui a lieu au niveau de la membrane interne de la mitochondrie et permet la synthèse d'ATP grâce à la canalisation séquentielle d'électrons issus du NADH et du FADH<sub>2</sub> formés dans les voies cataboliques.

Le NADH et le FADH<sub>2</sub> sont des transporteurs d'électrons. Nous avons déjà parlé d'eux précédemment et il est inutile de réexpliquer en détails leurs fonctions. Les NADH et FADH<sub>2</sub> portent chacun une paire d'électrons issus d'une réaction d'oxydation d'une voie catabolique. Les électrons sont alors transférés des transporteurs d'électrons (NADH ou FADH<sub>2</sub>) vers la chaîne respiratoire et canalisés pour finir vers un accepteur final : l'oxygène. A chaque étape de la chaîne, les électrons se déplacent d'accepteurs en accepteurs (graduellement plus électro-négatifs, donc plus réducteur) et perdent de l'énergie lors de ces transferts. Ainsi, l'électron se déplace selon un gradient énergétique. Le processus global de transfert d'électron libère une énergie libre de 53 kcal/mol en conditions standard.

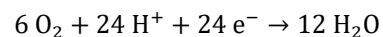
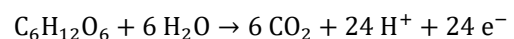
La chaîne de transport des électrons est le moyen de recycler les agents oxydants NAD<sup>+</sup> et FAD de la cellule, réduits en NADH et FADH<sub>2</sub> lors des processus cataboliques. La chaîne de transport d'électron a lieu au niveau de la membrane mitochondriale interne, grâce à la présence de protéines associées à la membrane qui forment ensemble la chaîne de transport d'électrons. La synthèse d'ATP se fait grâce à l'existence d'un gradient électrochimique de protons mis en place et maintenu par la chaîne respiratoire : l'étape de synthèse d'ATP en elle-même sur base de ce gradient s'appelle la chimiosmose.



La chaîne respiratoire contient 4 complexes transmembranaires : la NADH deshydrogénase, la succinate deshydrogénase, le complexe bc et le complexe cytochrome oxydase. La NADH arrive au niveau du premier complexe - NADH deshydrogénase - où elle fournit ses électrons. Prenons le cas du catabolisme des glucides en incluant la voie glycolytique et le cycle de Krebs. En négligeant les transporteurs d'électrons, le métabolisme aérobie du glucose peut être résumé jusqu'ici à la réaction :



Cette réaction rédox peut être décomposée en deux demi-réactions :



Comme nous venons de le voir, 12 paires d'électrons ne sont pas directement fournies aux molécules d'oxygène. Au lieu de cela, les paires d'électrons sont fournies aux coenzymes NAD<sup>+</sup> et FAD pour former 10 NADH et 2 FADH<sub>2</sub>. En transférant leurs électrons à d'autres composés *electron-carriers* (les complexes de la chaîne de transport), la NADH et FADH<sub>2</sub> sont réoxydés en NAD<sup>+</sup> et FAD afin de participer à d'autres réactions d'oxydations : c'est le recyclage des transporteurs d'électrons dont nous avons parlé plus tôt. Les électrons transférés participent alors à une rédox séquentielle permettant de réduire l'O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O.

Ces transferts d'électrons sont accompagnés du passage de protons H<sup>+</sup> à travers la membrane interne : en effet, chaque complexe de la chaîne fonctionne comme une pompe à protons qui conduit ces derniers dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie. C'est grâce à ce transport actif des protons que l'ATP est synthétisé :

l'énergie libre stockée dans le gradient électrochimique est couplé à la synthèse d'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique :

c'est la phosphorylation oxydative. Les invaginations de la membrane mitochondriale interne – appelées crêtes - permettent d'étendre sa surface, donnant la possibilité à la mitochondrie d'augmenter le nombre de chaînes de transports.

## THERMODYNAMIQUE DU TRANSFERT D'ÉLECTRONS

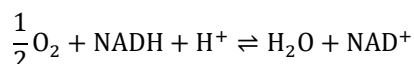
Les transporteurs d'électrons, NADH et FADH<sub>2</sub>, cheminent les électrons vers la chaîne respiratoire jusqu'à l'accepteur final, l'oxygène. La chaîne de transports d'électrons contient des centres rédox hautement mobiles dans la membrane interne ainsi que des cytochromes associés fermement à la membrane (protéine membranaires intégrales). On peut estimer l'efficacité thermodynamique du transfert d'électrons d'après les valeurs des potentiels d'oxydo-réduction standard. Comme nous l'avons vu en chimie, l'affinité pour les électrons d'un substrat oxydé augmente avec son potentiel d'oxydo-réduction standard  $\mathcal{E}^{\circ'}$ . La différence de potentiel d'oxydo-réduction standard  $\Delta\mathcal{E}^{\circ'}$  pour une réaction redox impliquant deux demi-réactions s'exprime par :

$$\Delta\mathcal{E}^{\circ'} = \mathcal{E}^{\circ'}_{(e^- \text{ accepteur})} - \Delta\mathcal{E}^{\circ'}_{(e^- \text{ donneur})}$$

Les demi-réactions pour l'oxydation de NADH par O<sub>2</sub> sont :



Etant donné que la demi-réaction O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O a le potentiel d'oxydo-réduction standard le plus élevé et donc la plus grande affinité pour les électrons, la demi-réaction de NADH s'inverse et c'est le NADH qui est le donneur d'électrons dans ce couple et O<sub>2</sub> l'accepteur. La réaction globale devient alors :



Et la différence de potentiel d'oxydo-réduction standard devient :

$$\Delta\mathcal{E}^{\circ'} = 0,815 - (-0,315) = 1,130 \text{ V}$$

La variation d'énergie libre standard  $\Delta G^{\circ'}$  de la réaction peut être calculée à partir de la différence de potentiel redox standard :

$$\Delta G^{\circ'} = -nF\Delta\mathcal{E}^{\circ'}$$

Pour l'oxydation de NADH,  $\Delta G^{\circ'} = -218 \text{ kJ/mol}$ . En d'autres termes, l'oxydation d'une mole de NADH par O<sub>2</sub> en conditions biochimiques standard s'accompagne d'une variation d'énergie libre de 218 kJ : le transfert des électrons est donc hautement exergonique. La synthèse d'une mole d'ATP à partir d'ADP et de P<sub>i</sub>, en d'autres termes, la formation d'une liaison phosphoanhydride d'un ADP et un phosphate, requiert une quantité d'énergie libre de 30,5 kJ. L'oxydation de NADH par O<sub>2</sub> est donc théoriquement capable d'assurer la synthèse de plusieurs moles d'ATP. Ce couplage de l'oxydation de NADH et la synthèse d'ATP est assuré par la chaîne de transfert des électrons dans la mitochondrie. Au lieu de réagir directement avec O<sub>2</sub>, les électrons issus de NADH passent par des complexes protéiques. Cela permet à l'importante énergie libre disponible d'être libérée en plusieurs fractions, chacune d'elles étant couplée à la synthèse d'ATP par le mécanisme de phosphorylation oxydative.

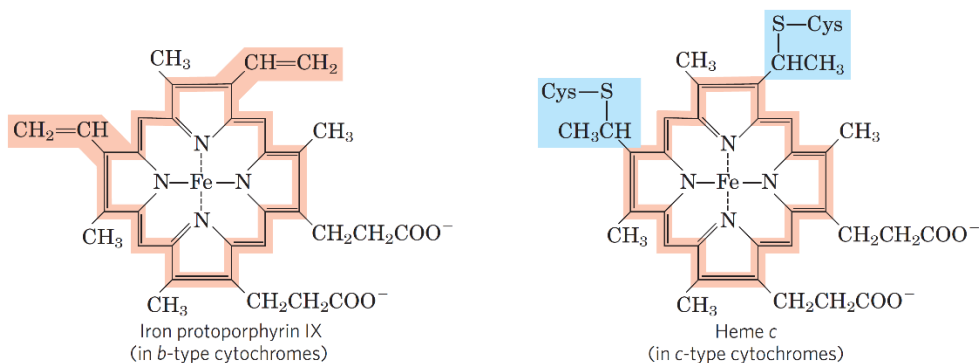
## NATURE DES TRANSPORTEURS D'ÉLECTRONS

Les premiers transporteurs d'électrons sont ceux que nous avons mentionnés plus tôt : la NADH et la FADH. Ces coenzymes sont des transporteurs d'électrons qui interviennent directement au sein des réactions cataboliques en recueillant les électrons des espèces oxydées. La réduction de ces coenzymes – couplée à l'oxydation du carburant – est catalysée par une enzyme de type deshydrogénase. Nous appellerons ces premiers transporteurs les **donneurs primaires**.

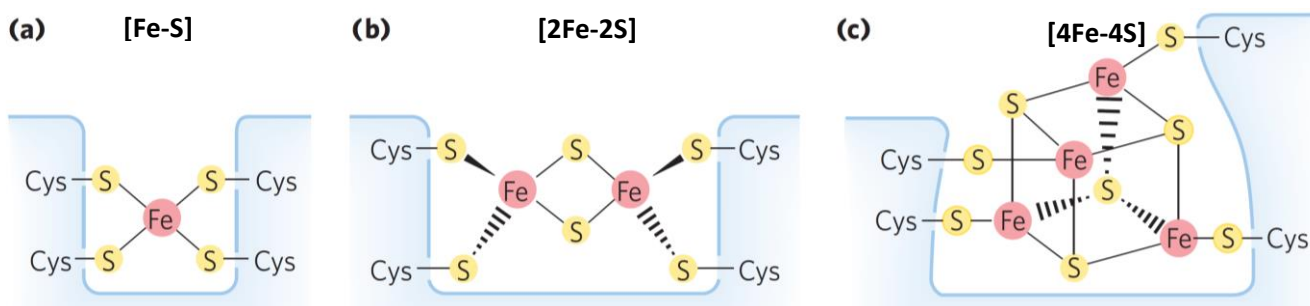
La chaîne de transport comprend 4 complexes transmembranaires, nommés par des numéros : de I à IV. Chaque complexe est une enzyme qui possède plusieurs molécules qui agissent comme accepteurs d'électrons et qui vont, à leur tour, les céder à d'autres molécules du complexe. Les complexes contiennent plusieurs domaines qui se chargent du transfert des électrons d'un bout à l'autre et assure leur canalisation selon une voie unidirectionnelle. Trois types de transferts d'électrons ont lieu lors de la phosphorylation oxydative : (1) transfert direct d'électron d'une espèce à une autre, comme la réduction du Fe<sup>3+</sup> en Fe<sup>2+</sup>, (2) transfert d'un atome d'hydrogène (H<sup>+</sup> + e<sup>-</sup>), et (3) transfert d'un ion hydride (:H<sup>-</sup>), porteur de 2 électrons.

En plus du NAD et des flavoprotéines, trois autres molécules agissent dans le transfert des électrons au niveau de la chaîne respiratoire : (1) Une **quinone**, espèce hydrophobe et mobile dans la membrane mitochondriale interne, et des protéines contenant des atomes de fer, soit sous forme de (3) **cytochromes** soit sous formes de (4) **centre Fe-S**.

Les cytochromes sont des protéines caractérisées par un spectre d'absorption de lumière visible dû à la présence de groupement prosthétique **hémiques**. La mitochondrie contient trois classes de cytochrome, désignés *a*, *b* et *c*, en fonction de leur spectre d'absorption. Les groupements prosthétiques hémiques des cytochromes *a* et *b* sont liés étroitement au cytochrome par des interactions non-covalentes, tandis que l'hème des cytochromes de type *c* est lié par covalence au niveau de résidus Cys. Le potentiel d'oxydo-réduction standard de l'atome de fer confiné dans le noyau hémique dépend de son environnement et de ses interactions avec les chaînes latérales et est donc différent pour chaque cytochrome.



Certaines protéines de la chaîne respiratoire contiennent des atomes de fer qui agissent dans le transfert d'électrons par réduction puis oxydation mais ne sont pas logés dans un noyau hémique : ce sont des centres Fe-S (ou cluster Fe-S). L'atome de fer n'est pas présent dans un noyau hémique mais en association avec des atomes de soufre de résidus Cys de la protéine. Les centres Fe-S varient d'une simple structure où un atome de fer est lié à 4 cystéines à des structures plus complexes contenant plusieurs atomes de fer. Le potentiel d'oxydo-réduction des protéines à centres Fe-S varie de -0.65 V à +0.45V selon le microenvironnement du fer dans la protéine.



Les centres Fe-S rencontrés les plus courants sont les centres [2Fe-2S] et [4Fe-4S], formé d'un nombre égal de fer et d'ions sulfures et liés par coordinence à 4 groupes sulfurhydyles de résidus Cys. La réaction globale du transfert d'électrons dans la chaîne respiratoire est caractérisée par le déplacement d'électrons de donneurs primaires (NADH ou FADH<sub>2</sub>) vers un accepteur final – l'oxygène – en passant par des flavoprotéines, quinones, protéines Fe-S et cytochromes.

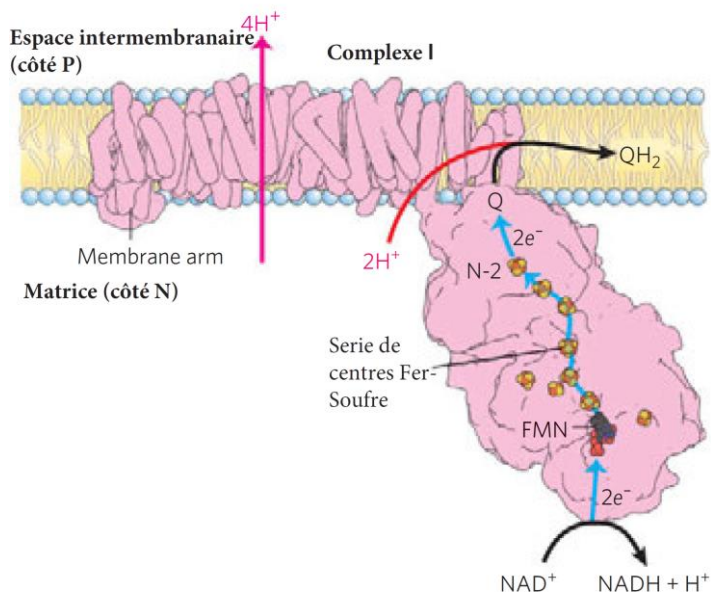
L'ubiquinone (également appelée coenzyme Q ou simplement Q) est une benzoquinone liposoluble avec une longue chaîne isoprénoïde. Cette quinone est homologue à la plastoquinone que l'on retrouve dans les chloroplastes au niveau de la membrane thylakoïdienne. L'ubiquinone peut accepter un électron et prendre la forme semiquinone radical (QH<sup>\*</sup>) ou une paire d'électrons et former l'ubiquinol (QH<sub>2</sub>). L'ubiquinone peut donc agir comme une jonction entre un donneur de pair d'électron et un accepteur d'un seul électron.

## SÉQUENCE DE TRANSFERT DES ÉLECTRONS

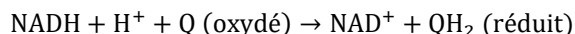
L'énergie libre nécessaire à la synthèse d'ATP est fournie par l'oxydation des donneurs primaires – NADH et FADH<sub>2</sub> – par la chaîne de transfert d'électrons. La chaîne de transfert d'électrons consiste en une succession de 4 complexes protéiques nommés respectivement complexe I, II, III et IV. Les complexes I et II se chargent des recueillir les électrons des donneurs primaires : le complexe I – ou NADH deshydrogénase – accepte les paires d'électrons de NADH et le complexe II – succinate deshydrogénase – accepte les paires d'électrons de FADH<sub>2</sub>. Les électrons cédés aux complexes I et II sont ensuite transférés au complexe III puis finalement vers le complexe IV. Les complexes sont des complexes multiprotéiques ancrés fermement à la membrane et reliés par des protéines mobiles dans la membrane qui vont d'un complexe à l'autre en transportant les électrons. Le complexe I et II est relié au complexe III par la coenzyme Q (ubiquinone) et le complexe III et IV sont reliés par la protéine membranaire périphérique cytochrome c.

### COMPLEXE I : DU NADH A L'UBIQUINONE

La chaîne de transport des électrons commence avec le complexe I, ou **NADH deshydrogénase**. Le NADH vient lui céder sa paire d'électrons. Le NADH est alors oxydé en NAD<sup>+</sup> et peut de nouveau intervenir dans des réactions d'oxydations en couplant sa réduction en NADH à l'oxydation d'une espèce. Le complexe NADH deshydrogénase est un large complexe enzymatique composé de 45 chaînes polypeptidiques différentes, dont une flavoprotéine FMN (flavine mononucléotide) et aux moins 8 centres Fer-Soufre. La NADH deshydrogénase transfère les électrons du NADH à l'ubiquinone (Q). L'ubiquinone est le relai entre le complexe I/II et le complexe III. Le complexe I est en forme de L dont un bras est ancré dans la membrane mitochondriale interne et l'autre s'étend dans la matrice mitochondriale.



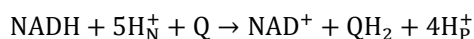
La réaction globale du complexe I est l'oxydation du NADH par Q :



$$\Delta\mathcal{E}^{\circ'} = 0.360 \text{ V}$$

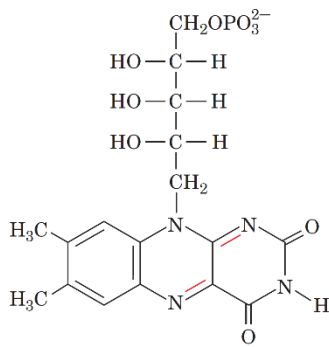
$$\Delta G^{\circ'} = -69.5 \text{ kJ/mol}$$

Cette réaction exergonique se fait par transfert d'un ion hydride (:H<sup>-</sup>) de la NADH et d'un proton de la matrice et est associée au transfert endergonique de 4 protons H<sup>+</sup> depuis la matrice vers l'espace intermembranaire. Le complexe I NADH deshydrogénase est par conséquent une pompe à proton assurée par l'énergie du transfert d'électrons. Le transfert des protons par le complexe I, ainsi que les autres complexes assurant une fonction de pompe à proton, est unidirectionnel et dit vectoriel : il déplace les électrons dans une direction spécifique d'un endroit à l'autre. Pour souligner la nature vectorielle de ce processus, la réaction globale est souvent écrite avec l'indice qui indique l'endroit des protons : P pour l'endroit positif de la membrane interne (espace intermembranaire) et N pour le côté négatif (la matrice) :

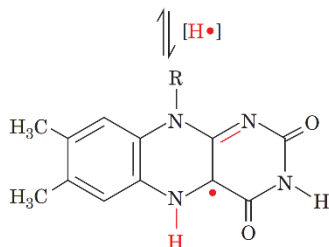


Le complexe I est sans doute le plus large complexe protéique de la membrane mitochondriale interne. Il contient une molécule de flavine mononucléotide (FMN, un groupement prosthétique qui diffère du FAD par l'absence d'un groupe AMP) ainsi que 9 centres Fe-S. Le premier accepteur est la flavine mononucléotide (FMN). La flavine mononucléotide est un agent oxydant plus fort que le NADH. Ce groupement prosthétique est lié à son apoenzyme (le complexe I) par liaison covalente au niveau d'un résidu tyrosine. La FMN dérive vitamine B<sub>2</sub>, la riboflavine.

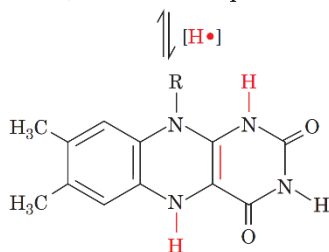
La FMN, à l'instar de la Q, peut adopter trois étapes d'oxydation : un état oxydé (FMN), un état semi-réduit radicalaire dit « quinone » (FMN<sup>•-</sup>), et un état réduit (FMNH<sub>2</sub>). Elle est donc capable d'accepter et de céder un ou deux électrons étant donné que sa forme semiquinone est stable.



**Flavin mononucleotide (FMN)**  
(oxidized or quinone form)



**FMNH• (radical or semiquinone form)**



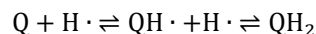
**FMNH<sub>2</sub> (reduced or hydroquinone form)**

Une fois la FMN réduite en FMNH<sub>2</sub>, elle devient à son tour agent réducteur. Vous aurez remarqué que dans les précédentes réactions, la réduction de NADH est toujours accompagnée d'un proton H<sup>+</sup>. Ainsi, la NADH + H<sup>+</sup> va donner à la FMN une paire d'électrons et de protons. Elle passe alors de la forme oxydée (ou appelée forme quinone, FMN), à une première forme réduite FMNH<sup>•</sup> (radicale), appelée la forme semiquinone puis à sa forme complètement réduite, FMNH<sub>2</sub>.



La FMNH<sub>2</sub> cède ses électrons à un cluster Fer-Soufre et retrouve sa forme oxydée. Le complexe I contient 2 clusters [2Fe-2S] et 7 clusters [4Fe-4S] : les électrons sont ainsi canalisés dans le complexe I, depuis le FMN jusqu'à la coenzyme Q<sub>10</sub> (ubiquinone, ou Q) en passant par les différents clusters Fe-S du complexe II. La pompe à proton du complexe I est assurée par des changements de conformations induits par des variations de l'état redox de la protéine. Les changements de conformations altèrent les valeurs pK des chaînes latérales ionisables de manière à ce que les protons soient pris de la matrice et libéré dans l'espace intermembranaire au fur et à mesure que les électrons s'acheminent d'un bout à l'autre du complexe.

La coenzyme Q<sub>10</sub> et le cytochrome c (que nous verrons ultérieurement) sont les seuls transporteurs à électrons mobiles de la chaîne respiratoire. La coenzyme Q<sub>10</sub> reçoit la paire d'électrons du dernier cluster Fe-S du complexe I. Cette coenzyme lipophile semblable à une vitamine lipophile agit comme intermédiaire entre le complexe I (NADH déshydrogénase) et le complexe III. A l'instar de la FMN, la coenzyme Q<sub>10</sub> passe par deux états d'oxydations : un état semiquinone (ou radicale) et l'état hydroquinone (réduite).

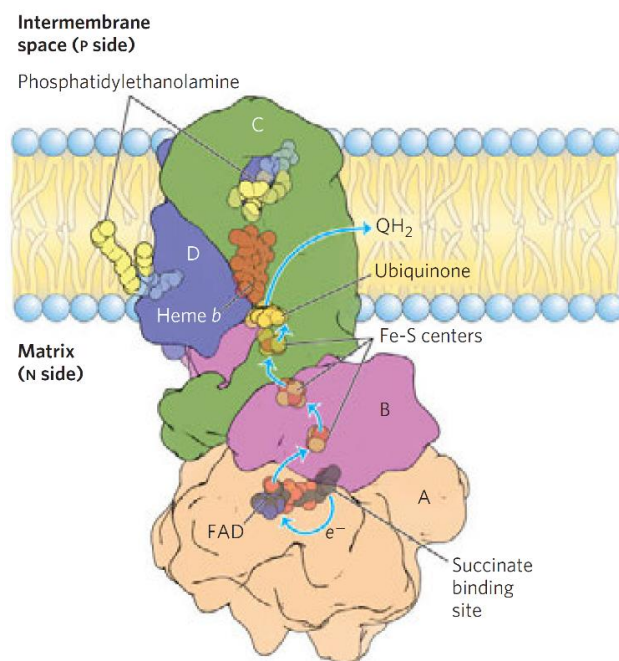


L'ubiquinone est le seul composé de la chaîne de transport d'électrons qui ne soit pas une protéine. Cette coenzyme est un puissant anti-oxydant qui oscille entre état oxydé et réduite. Grâce à l'existence de 3 états d'oxydations, l'ubiquinone est chargée de neutraliser les radicaux libres nocifs à la mitochondrie. Certains médicaments hypocholestérolémiant (statines) inhibent la fabrication d'ubiquinone : ces médicaments peuvent donc s'avérer nocifs pour les patients quand on sait l'importance de l'ubiquinone. En raison de son hydrophobicité, l'ubiquinone est capable de se déplacer librement dans la membrane interne et ne réside pas dans un complexe.

## COMPLEXE II : DU SUCCINATE A L'UBIQUINONE

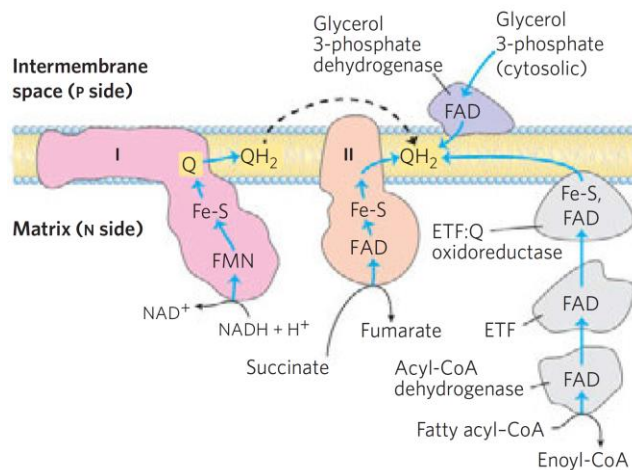
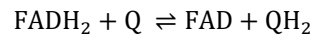
Un autre complexe, le complexe II (ou complexe succinate déshydrogénase), est capable de transférer des électrons à l'ubiquinone. Ce complexe contient l'enzyme succinate déshydrogénase, seule enzyme membranaire du cycle de Krebs. Cette enzyme catalyse la réaction de déshydrogénation du succinate en fumarate et a pour particularité d'avoir son groupement prosthétique FAD/FADH<sub>2</sub> lié par covalence (ce qui est plutôt rare chez les flavoprotéines). Ce complexe est capable de réduire l'ubiquinone en ubiquinol (forme réduite) grâce à l'oxydation du succinate, couplée à la réduction du FAD en FADH<sub>2</sub>. C'est à ce niveau-là que le FADH<sub>2</sub> intervient dans la chaîne respiratoire. Contrairement aux autres complexes, le complexe succinate déshydrogénase n'est pas une pompe à protons.

Le complexe II est plus petit et plus simple que le complexe I et contient 4 sous-unités protéiques nommées sous-unités A, B, C et D. Les sous-unités C et D sont des protéines intégrales contenant chacune 3 hélices transmembranaires. Les sous-unités C et D sont les



seules sous-unités ancrées dans la membrane et forment le domaine transmembranaire du complexe. C'est au niveau de ce domaine que se situe le site de liaison à l'ubiquinone ainsi qu'un groupement hémique de type b. Les sous-unités A et B sont de natures hydrophiles et sont logés dans le cytoplasme. La sous-unité A est l'unité enzymatique du complexe contenant le site actif de la succinate déshydrogénase : elle est donc constituée du site de liaison au succinate ainsi que le groupement prosthétique FAD. La sous-unité B contient 3 centres Fe-S.

Le FADH<sub>2</sub> du complexe II est formé lors de la réaction de déshydrogénation du succinate en fumarate dans le cycle de Krebs. Cette réaction a lieu dans la sous-unité A du complexe. Les électrons de FADH<sub>2</sub> cheminent alors jusqu'à l'ubiquinone (logé dans la sous-unité C) en passant par 3 clusters Fe-S de la sous-unité B. L'hème b, groupement prosthétique de la sous-unité B, n'intervient pas dans le passage des électrons mais sert plutôt à éviter la « fuite d'électrons » du complexe II pouvant aboutir à la formation d'espèces radicales avec l'oxygène (nous reviendrons sur cet aspect anormal de la chaîne respiratoire ultérieurement). La réaction globale du complexe II peut s'écrire :



Remarquez que les complexes I et II, malgré leur nom, n'opèrent pas en série. Les deux complexes accomplissent le même résultat : transférer leur paire d'électrons à l'ubiquinone à partir de leur substrat réduit (le NADH pour le complexe I et la FADH<sub>2</sub> pour le complexe II). L'ubiquinone (Q), qui diffuse dans la bicouche lipidique, sert donc de point de collection pour les électrons. L'ubiquinone a donc un caractère central puisqu'il accepte les électrons des donneurs primaires et les amène vers le complexe III. Néanmoins, le complexe II ne sert qu'à recycler le FADH<sub>2</sub> formé dans le cycle de Krebs dans la réaction de déshydrogénation du succinate ; d'autres FADH<sub>2</sub> sont formés dans des voies cataboliques telles que la β-oxydation des acides gras par l'acyl-CoA déshydrogénase (que nous verrons plus tard, en détail). Ces déshydrogénases FAD-dépendantes

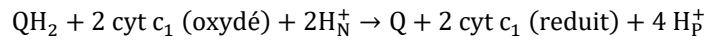
cèdent leurs électrons sans passer par le complexe II mais par une chaîne de transporteur d'électrons qui aboutissent finalement à leur entrée dans la chaîne respiratoire au niveau de l'ubiquinone.

Puisque le FADH<sub>2</sub> « court-circuite » la chaîne de transport d'électrons en ne cédant ses électrons qu'en passant par le complexe II, 4 protons n'ont pas diffusé par le complexe I comme c'est le cas de la NADH. Ainsi, la NADH + H<sup>+</sup> et le FADH<sub>2</sub> cèdent tous les deux une paire d'électrons, mais la NADH a permis de pomper 4 protons en plus dans l'espace intermembranaire. Ceci a un impact important sur le couplage avec la synthèse d'ATP ; le NADH permet de synthétiser plus d'ATP que le FADH<sub>2</sub>.

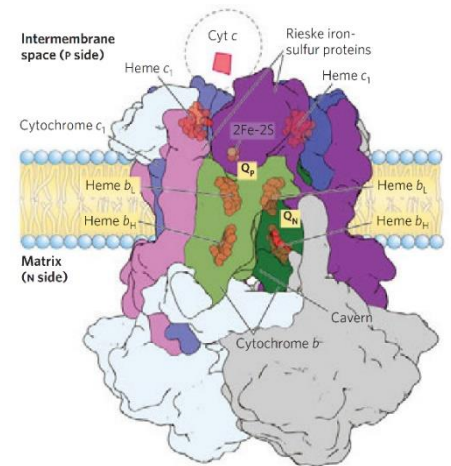
### COMPLEXE III : DE L'UBIQUINONE AU CYTOCHROME C

L'ubiquinol (forme réduite de l'ubiquinone) – QH<sub>2</sub> – cède ses électrons au complexe III (également appelé complexe cytochrome bc<sub>1</sub>), qui seront à leur tour transférés au cytochrome c, intermédiaire entre le complexe III et IV. Comme le complexe I et IV, le complexe III est également une pompe à proton : il couple le passage unidirectionnel des électrons au transport vectoriel des protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire. Le transfert de la paire d'électrons de l'ubiquinol au cytochrome c dans le cytochrome III passe par un mécanisme réactionnel appelé le **cycle Q**, ou cycle de l'ubiquinone. Ce mécanisme se déroule en deux étapes successives et permet de doubler la contribution de l'ubiquinone au pompage des protons. L'accepteur d'électrons cytochrome c n'est capable de recevoir qu'un seul électron à la fois : le cycle Q est donc la succession de deux réactions. Et tant mieux, puisque l'ubiquinone existe sous 3 états d'oxydations possibles et la forme radicale semiquinone est stable. Le complexe III permet donc à une molécule d'ubiquinol, transporteur de 2 électrons, de réduire deux molécules cytochrome c, transporteur de 1 seul électron.

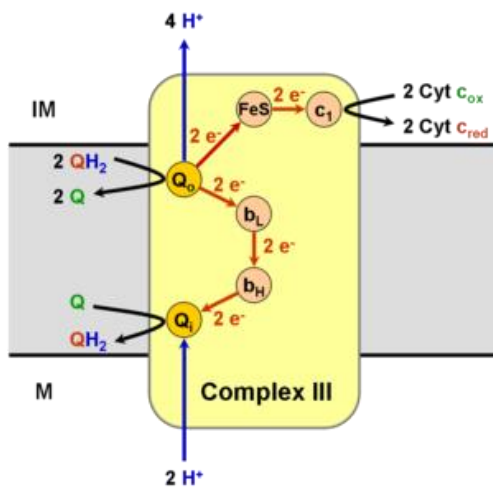
Le complexe III (cytochrome bc<sub>1</sub>) contient 2 cytochromes de type b, un cytochrome c<sub>1</sub> et un cluster [2Fe-2S]. Le cluster [2Fe-2S] du complexe III est assez particulier puisque l'un des atomes de fer est coordonné avec deux résidus His plutôt que deux résidus Cys : on appelle ce cluster le **centre de Rieske** (d'après sa découverte par John Rieske). Sur base de la structure de ce complexe ainsi que des études biochimiques détaillées des réactions redox, un modèle raisonnable appelé cycle Q a été proposé pour expliquer le passage des électrons et des protons à travers le complexe. L'équation nette de ce cycle Q est la suivante :



Lors du cycle de l'ubiquinone, 4 protons sont pompés hors de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire. Le cycle Q est un processus à deux étapes qui fait la jonction entre un transporteur de 2 électrons – l'ubiquinol – et des transporteurs ne pouvant accepter qu'un seul électron : les hèmes *b* et *c*<sub>1</sub> du complexe III ainsi que le cytochrome *c* qui fait le relai entre le complexe III et IV. Le complexe III fonctionne de manière à permettre une molécule de QH<sub>2</sub> (ubiquinol) de réduire deux molécules de cytochrome *c*, transporteur d'un seul électron. Le cytochrome III est un homodimère ; il est constitué de deux monomères identiques, chacun composé de 11 sous-unité. Le centre fonctionnel de chaque monomère contient un cytochrome *b* (en verre) avec deux hèmes (*b*<sub>H</sub> et *b*<sub>L</sub>), un **cluster de Rieske** (en violet) et un cytochrome *c*<sub>1</sub> (en bleu).

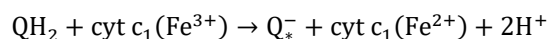


L'ubiquinol QH<sub>2</sub> subit deux cycles de réoxydation, dans lequel la semiquinone Q<sup>•-</sup> est un intermédiaire stable. Le cycle Q implique deux sites de liaison pour la coenzyme Q : un site Q<sub>0</sub> (ou Q<sub>P</sub>) qui se lie à l'ubiquinol (QH<sub>2</sub>) et un site Q<sub>1</sub> (ou Q<sub>L</sub>) qui se lie l'ubiquinone (Q). Lors du cycle Q, deux molécules d'ubiquinol sont réoxydées en ubiquinone alors qu'une molécule d'ubiquinone est réduite en ubiquinol. Le site Q<sub>0</sub> est situé entre un cluster de Rieske [2Fe-2S] et l'hème *b*<sub>L</sub>. Le site Q<sub>i</sub>, site de liaison de l'ubiquinone et également de la semiquinone (Q<sup>•-</sup>), se trouve à proximité de l'hème *b*<sub>H</sub>.



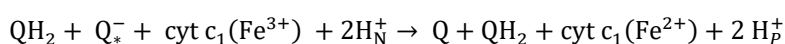
Premièrement, l'ubiquinol – QH<sub>2</sub>, réduite par les complexe I ou II - se lie au site Q<sub>0</sub> du complexe III et cède un électron au **cluster de Rieske**. En cédant un électron, il perd sa paire de protons H<sup>+</sup> qui est pompée vers l'espace intermembranaire. L'ubiquinol prend alors l'état d'oxydation semiquinone Q<sup>•-</sup>. Le cluster de Rieske réduit va à son tour réduire le cytochrome *c*<sub>1</sub> du complexe III pour enfin réduire un cytochrome *c*, tandis que le radical semiquinone transfère son électron restant à l'hème *b*<sub>L</sub> et reprend la forme ubiquinone (oxydé). L'hème *b*<sub>L</sub> réduit à son tour l'hème *b*<sub>H</sub> et l'ubiquinone (Q) est libérée du site Q<sub>0</sub>. Jusqu'ici, on a réoxydé complètement une molécule d'ubiquinol (QH<sub>2</sub>) en ubiquinone (Q) mais un seul cytochrome *c* a été réduit ; hors, une molécule d'ubiquinol transporteur deux électrons, tandis que le cytochrome *c* n'en transporte qu'un seul. L'électron restant est porté par le cytochrome *b*<sub>H</sub>. L'ubiquinone (Q) à nouveau oxydée retourne sur le complexe III mais cette fois-ci au niveau du site Q<sub>i</sub> d'où il accepte l'électron de *b*<sub>H</sub> pour à nouveau retrouver l'état d'oxydation semiquinone (Q<sup>•-</sup>).

La réduction incomplète de l'ubiquinone en semi-quinone au site Q<sub>i</sub> achève la première étape du cycle Q et peut se résumer à l'équation suivante :

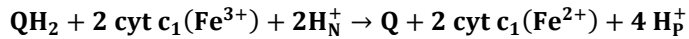
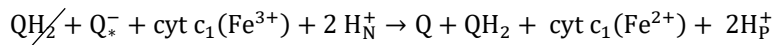
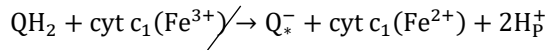


On a donc bien une molécule d'ubiquinol QH<sub>2</sub> qui est partiellement réoxydé pour réduire un cytochrome *c*<sub>1</sub> et former une semiquinone Q<sup>•-</sup>, tandis que 2 protons sont pompés dans l'espace intermembranaire lors de cette étape. La seconde étape du cycle implique la liaison d'une deuxième molécule d'ubiquinol QH<sub>2</sub> au site Q<sub>0</sub>. Cette molécule suit le même schéma que lors de la première étape : un électron de QH<sub>2</sub> est envoyé vers le cytochrome *c* en passant par le cluster de Rieske et le cytochrome *c*<sub>1</sub>, l'ubiquinol passe à la forme radicale semiquinone et perd 2 protons qui sont envoyés dans l'espace intermembranaire et finit par céder son électron restant au cytochrome *b*<sub>L</sub>. Cette nouvelle ubiquinol retrouve alors son état oxydé ubiquinone et se défait du site Q<sub>0</sub>. La différence réside dans la suite : l'électron s'achemine jusque *b*<sub>H</sub> et finit au site Q<sub>i</sub>, où la première molécule d'ubiquinol a fini sous la forme radicale semiquinone. La semiquinone accepte alors l'électron – qui trouve son origine de la deuxième molécule QH<sub>2</sub> – et retrouve la forme oxydée ubiquinone. Jusqu'ici, deux molécules QH<sub>2</sub> sont rentrées dans le complexe III et chacune a cédé un électron à un cytochrome *c*. L'une est repartie sous forme oxydée (Q), et l'autre sous forme réduite (QH<sub>2</sub>). Deux protons ont été consommé dans la matrice pour la réduction de la semiquinone en ubiquinol.

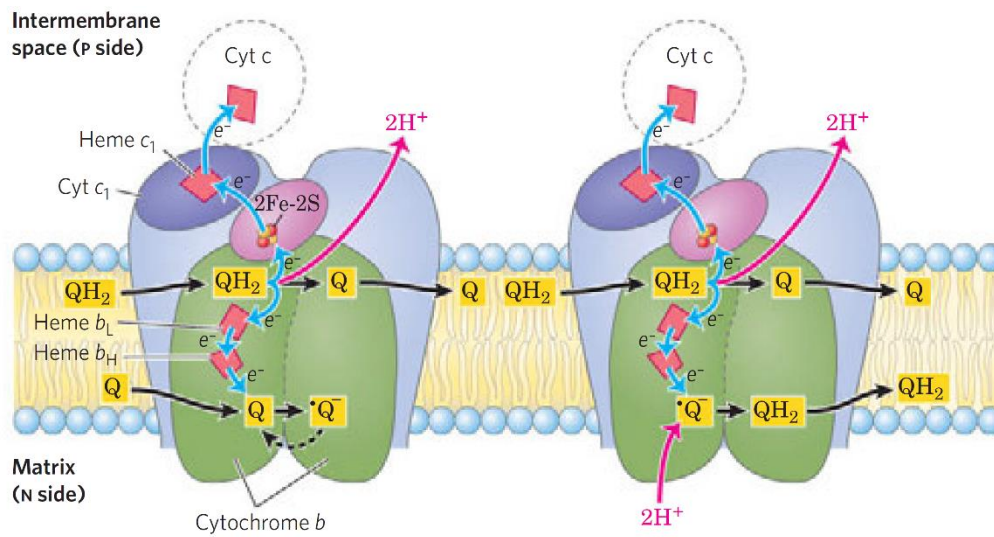
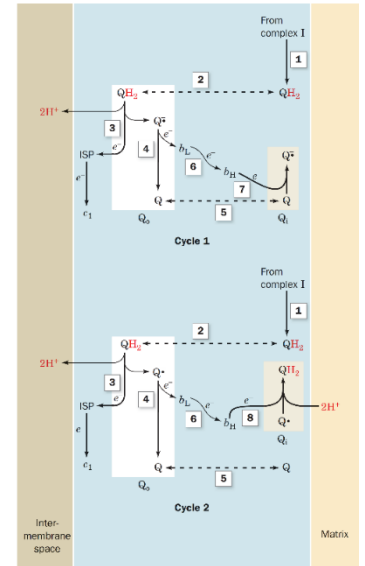
Cette deuxième étape du cycle Q peut se résumer à l'équation suivante :



Pour chaque cycle, deux molécules d'ubiquinol sont oxydées en ubiquinone et l'une des deux est à nouveau réduite en ubiquinol. On a donc un bilan :

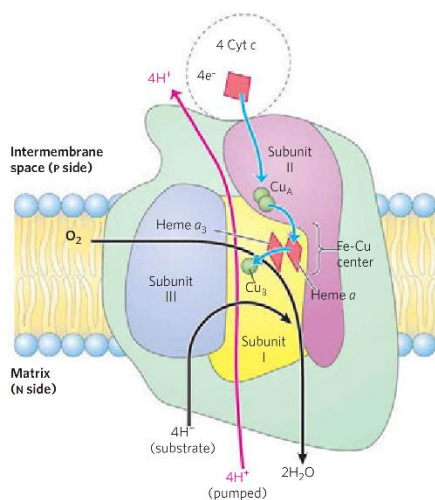
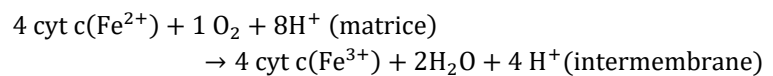


Les deux molécules cytochrome  $c_1$  vont, tour à tour, céder leur électron au cytochrome  $c$ . Le cytochrome  $c$  n'appartient à aucun complexe et effectue le transfert du complexe III au transfert IV. Cette protéine périphérique se déplace le long de la membrane au niveau de la surface externe de la membrane interne.



#### COMPLEXE IV : DU CYTOCHROME C A L'OXYGENE

Le complexe IV (ou cytochrome  $c$  oxydase) catalyse l'oxydation de 4 molécules de cytochrome  $c$  réduites (Fe II) ainsi que la réduction d'une molécule de dioxygène en deux molécules d'eau :



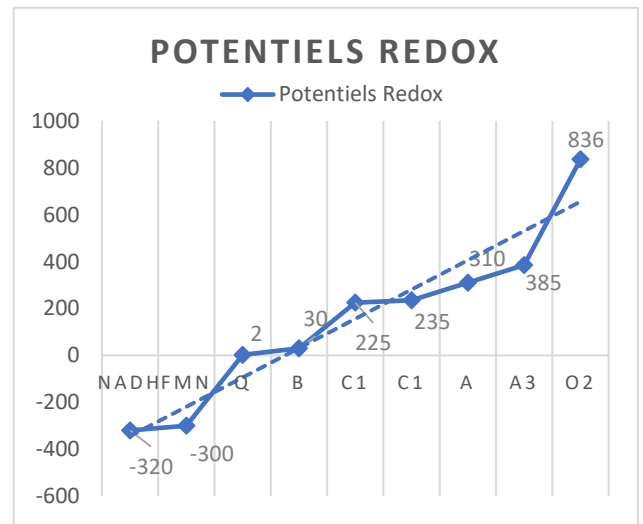
Le premier accepteur d'électron du complexe IV est le cytochrome  $a$ , qui le passe ensuite au cytochrome  $a_3$  par l'intermédiaire de d'accepteurs qui sont des atomes de cuivre. A l'instar du complexe I et III, le complexe cytochrome  $c$  oxydase pompe 4 protons de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire.

Comme on peut le voir, la chaîne de transport d'électrons n'a produit aucun ATP. La production d'ATP se fait en parallèle, par un mécanisme couplé à la chaîne de transport d'électron appelé la chimiosmose. En connaissant le mécanisme de la chaîne de transport des électrons, on peut donc dire que 1 molécule de NADH va permettre de former 2,5 molécules d'eau et de pomper 12 protons en dehors de la matrice. En revanche, le  $FADH_2$  ne permet de pomper que 8 protons en dehors de la matrice.

Puisque l'oxydation du glucose par respiration aérobie donne 2 molécules de  $FADH_2$  et 10 molécules de NADH, la chaîne de transport des électrons devrait théoriquement produire 12 molécules d'eau en plus des 6 molécules d'eau formées lors du cycle de Krebs. Le tableau ci-dessous donne un aperçu des potentiels d'oxydoréduction des transporteurs de la chaîne.

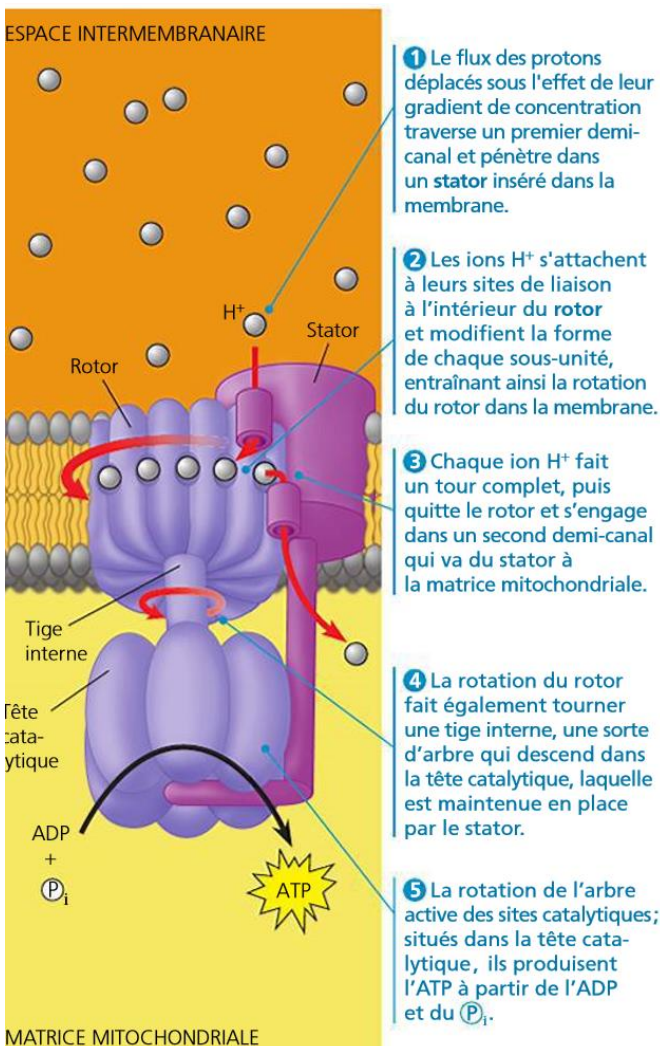


Potentiel rédox des transporteurs de la chaîne		
Composante de la chaîne		E (mV)
	NADH	-315
Complexe I	Flavine mononucléotide (FMN)	-380
	Ubiquinone	+045
	Cytochrome b	+030
	Cytochrome c <sub>1</sub>	+215
	Cytochrome c	+235
	Cytochrome a	+310
	Cytochrome a <sub>3</sub>	+385
	O <sub>2</sub>	+836



### LA PHOSPHORYLATION OXYDATIVE (CHIMIOSMOSE)

Grâce à l'action des pompes à protons des complexes de la chaîne de transport d'électrons, il existe un gradient électrochimique de part et d'autre de la membrane interne de la mitochondrie : l'espace intermembranaire est fortement concentré en protons H<sup>+</sup>, il est donc chargé positivement et possède un pH acide. Les protons sont attirés vers la matrice mitochondriale, chargée négativement. Ces protons réintègrent la matrice mitochondriale grâce à une ATP synthase, qui couple la diffusion des protons à la phosphorylation de l'ADP en ATP par un processus appelé la chimiosmose. L'ATP synthase est une enzyme transmembranaire qui utilise l'énergie du gradient en protons pour la synthèse d'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique. Puisque la synthèse d'ATP ne se fait pas au niveau d'un substrat portant un groupement phosphate, on parle de phosphorylation oxydative. L'ATP formé au cours de la chimiosmose est alors transporté dans la cellule pour l'alimenter en énergie et que cette dernière puisse effectuer des réactions endergoniques.



L'ATP synthase utilise un mécanisme assez fascinant pour effectuer la synthèse de l'ATP. Cette enzyme est caractérisée par plusieurs sous-unités, avec une portion transmembranaire appelée « rotor », une tige interne, une tête catalytique et un stator. Le site de liaison des protons est situé au niveau du stator. On peut également décomposer l'ATP synthase en deux complexes : le complexe F<sub>0</sub> transmembranaire et le complexe F<sub>1</sub> situé dans la matrice mitochondriale.

Le complexe F<sub>0</sub> contient un canal par lequel peuvent diffuser les protons selon leur gradient de concentration et le complexe F<sub>1</sub> possède une activité enzymatique. L'énergie fournie par le mouvement des protons provoque la rotation du Rotor et de la tige interne par rapport au stator : le gradient électrochimique est qualifié de force protonmotrice. L'énergie mécanique de la rotation est utilisée pour changer la conformation de la tête catalytique du complexe F<sub>1</sub>. Le mécanisme de synthèse de l'ATP par l'ATP synthase peut être décomposé en 3 phases :

1. Translocation des protons au niveau de F<sub>0</sub> du domaine intermembranaire vers la matrice mitochondriale
2. Catalyse de la formation d'une liaison phosphoanhydride d'un ADP et d'un phosphate inorganique, aboutissant à un ATP au niveau du domaine F<sub>1</sub>.
3. Couplage de la dissipation du gradient de protons à la synthèse de l'ATP, ce qui requiert des interactions entre le domaine F<sub>0</sub> et F<sub>1</sub>.