

CHAPITRE V : ETUDE DES ORGANITES CELLULAIRES**VI LES MITOCHONDRIES ET LA RESPIRATION CELLULAIRE****INTRODUCTION**

La cellule fait du travail continuellement afin de survivre. Elle construit des macromolécules, elle transporte des substances à travers des membranes, elle se déplace, elle croit et elle se reproduit. Pour accomplir ces tâches et bien d'autres, la cellule a besoin de l'énergie qu'elle doit puiser de son environnement. La lumière est la source d'énergie pour les organismes photosynthétiques tels que les plantes et certaines bactéries. Ces organismes, dits autotrophes, produisent leur propre énergie chimique à partir de la lumière. Les animaux ne sont pas photosynthétiques et donc ils doivent ingérer leurs sources d'énergie. Les animaux se nourrissent de végétaux ou d'autres animaux. Les organismes qui doivent ingérer leurs sources d'énergie (qui ne peuvent la produire) sont dits hétérotrophes. Ces organismes utilisent les molécules organiques contenues dans leur nourriture pour obtenir l'énergie et pour croître et faire tout le travail requis par la cellule.

Il y a une relation importante entre les autotrophes et les hétérotrophes. Les mitochondries utilisent les molécules organiques et l'oxygène produits par la photosynthèse pour la respiration cellulaire. La respiration cellulaire extrait l'énergie des molécules organiques pour produire de l'ATP, la molécule énergétique essentielle au travail cellulaire. Les déchets de la respiration cellulaire sont l'eau et le dioxyde de carbone (CO₂). Les chloroplastes utilisent ces molécules dans le processus de photosynthèse. Ce cycle est résumé dans la figure adjacente.

L'énergie qui est entreposée dans les molécules organiques doit être extraite afin que la cellule puisse s'en servir. La cellule va, grâce à ces enzymes, dégrader les molécules complexes contenant beaucoup d'énergie potentielle en produits plus simple contenant moins d'énergie. L'énergie tirée de cette dégradation est utilisée pour faire le travail, mais une partie est aussi perdue sous forme de chaleur.

La respiration cellulaire aérobie est la voie catabolique la plus efficace pour la cellule. Elle requiert de l'oxygène, des molécules organiques et une chaîne de transport d'électrons.

La respiration cellulaire anaérobie est moins efficace, elle se fait en absence d'oxygène et ne requiert pas de chaîne de transport d'électrons.

C'est dans la mitochondrie que se font la plupart des réactions chimiques impliquées dans la respiration cellulaire. Nous appelons donc la mitochondrie l'usine de la cellule.

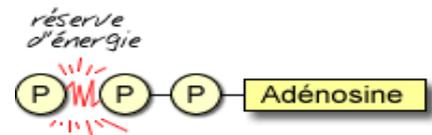
Le but de la respiration cellulaire est donc d'extraire l'énergie des molécules complexes comme le glucose, et la convertir en ATP. L'ATP est l'intermédiaire énergétique qui fait le travail de la cellule.

La respiration cellulaire comprend une série de réactions chimiques assez complexes. Pour faciliter la compréhension la respiration cellulaire sera présentée en 3 étapes. Mais avant de voir ces détails, faisons une petite révision de l'ATP.

I : l'ADENOSINE-TRIPHOSPHATE (ATP)

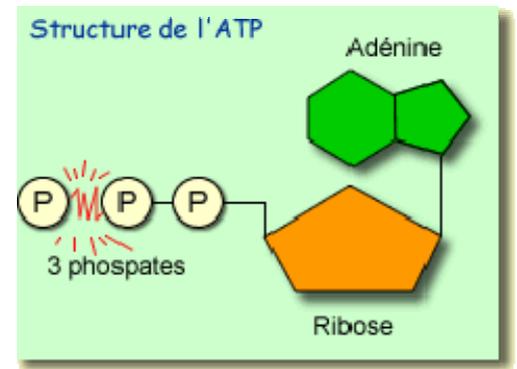
Cette molécule est l'unité énergétique principale de la cellule. L'énergie est entreposée dans ses trois groupements phosphates instables. La cellule utilise cette énergie en transférant, à l'aide d'enzymes, de groupements phosphates (surtout le dernier) de l'ATP à d'autres molécules qui sont ainsi phosphorylées. La phosphorylation amorce un changement dans la molécule ce qui produit un travail. Durant ce travail la molécule perd son groupement phosphate. L'ATP est donc convertit en ADP plus un phosphate inorganique (Pi), des molécules qui ont moins d'énergie.

Pour que la cellule puisse faire d'autre travail, elle doit régénérer son ADP en ATP. C'est la respiration cellulaire qui va faire ceci.



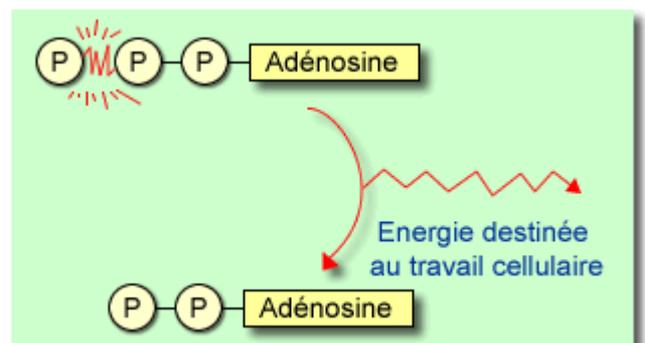
A : Structure de l'ATP :

L'ATP est une molécule constituée d'adénine liée à un ribose qui, lui, est attaché à une chaîne de trois groupements phosphate.



B : Comment l'ATP produit de l'énergie :

Le mécanisme consiste au transfert d'un groupement phosphate sur une autre molécule et l'ATP devient alors l'adénosine-diphosphate (ADP).



En résumé, nous pouvons dire que nos cellules contiennent des batteries d'énergie, l'ATP (Adénosine tri-phosphate). C'est en arrachant un groupement phosphate à cette molécule qu'on libère de l'énergie et que cette énergie peut être investie dans une activité cellulaire spécifique



La batterie n'a donc plus d'énergie.. Pour la « recharger », l'ADP et le groupement phosphate arraché reviennent donc à la mitochondrie, où ils se refixeront ensemble : pour fixer le groupement phosphate à l'ADP, il faut de l'énergie qui provient de l'oxydation de nos aliments.



Dans la chaîne respiratoire, nos nutriments (du glucose par exemple) et de l'oxygène sont constamment acheminés. La molécule de glucose se fait réduire grâce à l'oxygène.

En brisant les liens de la molécule de glucose, il y a libération d'électrons.

Ceux-ci circulent dans deux chaînes de transfert des électrons, parallèles à la chaîne de réduction du glucose.

Les électrons circulent grâce à des métallos-enzymes : Ces enzymes (l'ubiquinone -ou Coenzyme Q- et les cytochromes) sont en effet liés à des atomes de métaux, comme par exemple du fer.

Ils s'échangent un à un les électrons et c'est de cette façon que les électrons peuvent se déplacer dans la chaîne de transfert des électrons.

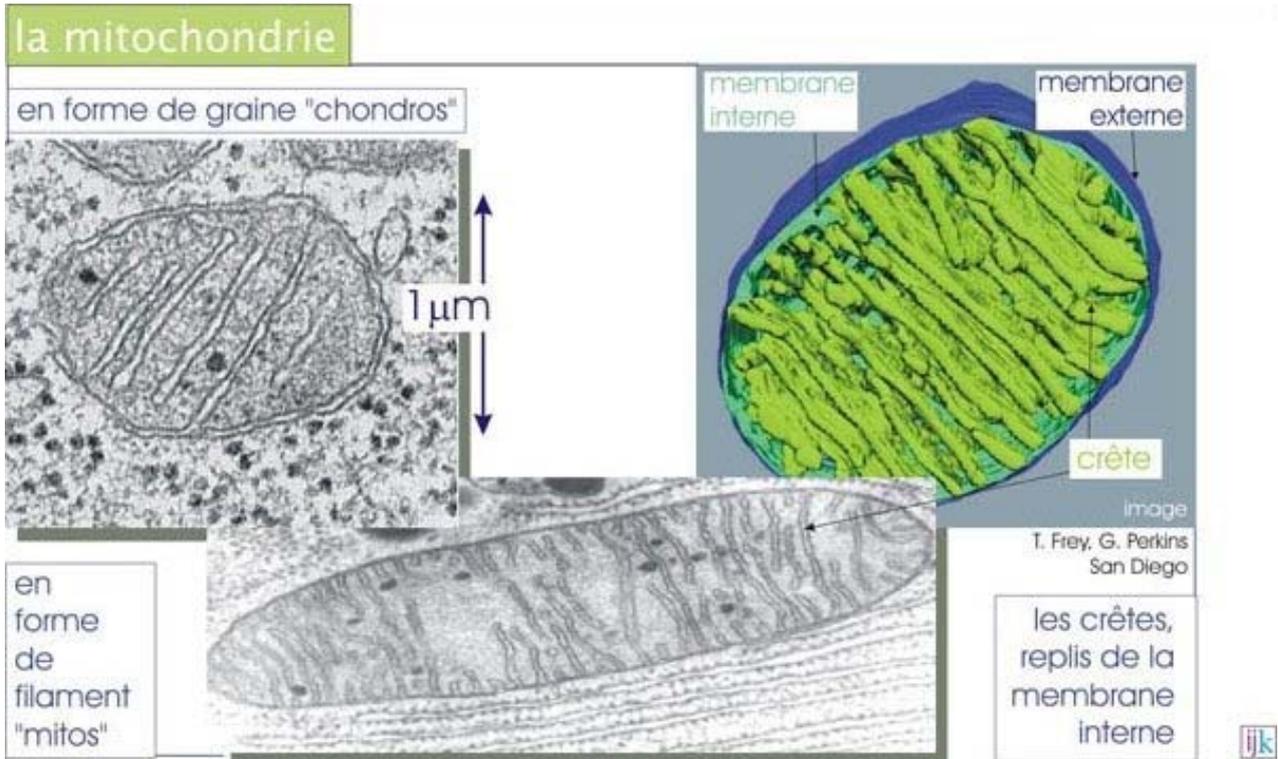
Lorsque les électrons arrivent à la fin de la chaîne, ils se lient aux atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène.

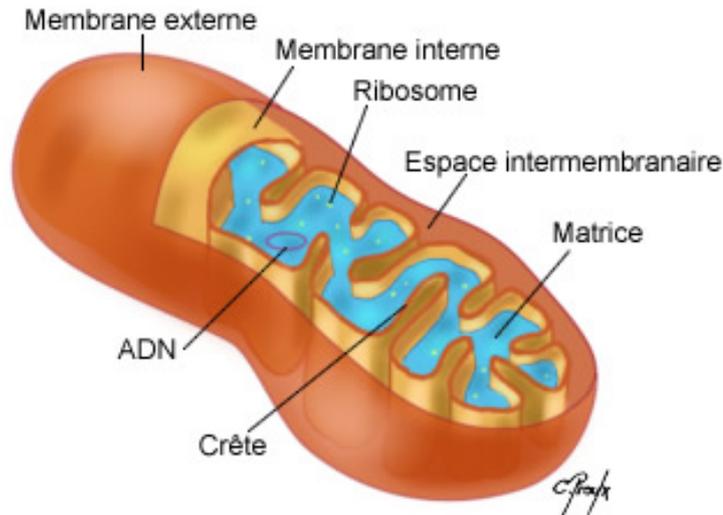
Les atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène établissent alors des liens entre eux, pour former des molécules de CO_2 et de H_2O .

La formation de ces nouvelles molécules libère une grande quantité d'énergie, qui est investie pour fixer le groupement phosphate à l'ADP ; la batterie est maintenant rechargée.

II : STRUCTURE DE LA MITOCHONDRIE

Le mot mitochondrie dérive du grec mitos, « filament », et chondros, « graine » en raison de l'aspect de cet organite au microscope optique (et électronique). Par exemple dans les cellules élaboratrices d'hormones stéroïdiennes (corticosurrénales et gonades) les mitochondries sont filamenteuses, alors que dans les hépatocytes (foie), elles sont granulaires. Les mitochondries ont un diamètre d'environ $1\mu\text{m}$. Les cellules en contiennent de nombreuses : nombre estimé à 1000 dans un hépatocyte de rat. Les mitochondries ne sont pas des organites statiques : elles se scindent ou, au contraire, fusionnent couramment ce qui explique leur polymorphisme au sein d'une même cellule





La mitochondrie est limitée par une enveloppe formée de deux membranes : membrane externe et membrane interne. Elles sont très différentes dans leur composition et leurs fonctions. Ces deux membranes délimitent trois milieux: l'espace extra mitochondrial qui est le cytoplasme de la cellule, l'espace inter membranaire et la matrice.

- La membrane externe est perméable à toutes les molécules de 5 kDa ou moins grâce à la présence de porines. Elle contient aussi des translocases, transporteurs protéiques, impliqués dans l'import des protéines.
- La membrane interne se replie pour former de nombreuses crêtes, ce qui a pour conséquence d'augmenter sa surface totale. La base d'une crête est souvent constituée par une structure tubulaire étroite appelée tube de jonction de crête qui établit une communication entre l'espace intérieur de la crête et l'espace inter membranaire périphérique de la mitochondrie. La composition lipidique de la membrane interne est particulière : elle contient une majorité de phosphatidylcholine et de cardiolipine. Dans cette membrane on trouve la chaîne respiratoire de transporteurs d'électrons, l'ATP synthase et de nombreux transporteurs qui assurent le passage d'éléments tels que pyruvate, acide gras, ATP, ADP et $H_2PO_4^-$, composés nécessaires à la production d'ATP. La membrane interne contient aussi des translocases, impliqués dans l'import des protéines
- Dans l'espace matriciel on trouve un mélange très concentré de nombreuses enzymes, dont celles qui sont nécessaires à l'oxydation du pyruvate et des acides gras (en acétyl-CoA) et au cycle de l'acide citrique. Il renferme également plusieurs copies identiques d'ADN (génom mitochondrial) et les protéines nécessaires à sa transcription puis à la traduction de l'ARNm en protéines. La protéosynthèse mitochondriale ne concerne cependant qu'un nombre restreint de protéines (13), la grande majorité des protéines mitochondriales (environ 300 protéines différentes) étant importée à partir du cytoplasme.

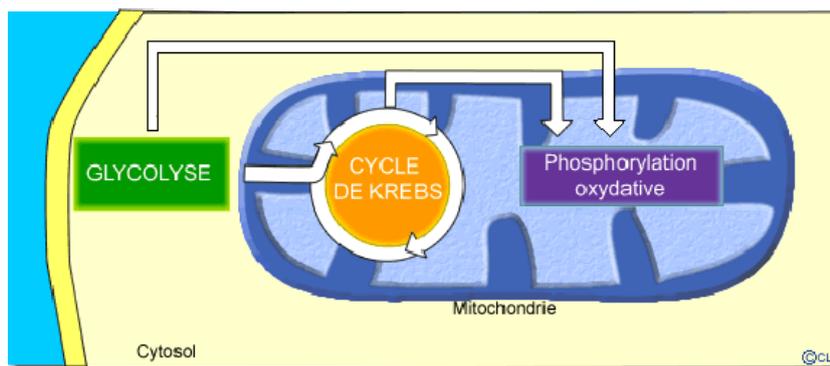


III : RESPIRATION CELLULAIRE

La respiration cellulaire comprend une série de réactions chimiques assez complexes qui consistent à l'extraire l'énergie des molécules complexes comme le glucose, et la convertir en ATP. Elle sera présentée en 3 étapes.

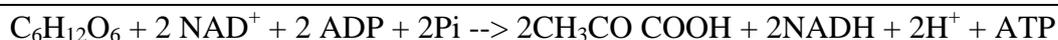
La respiration comprend trois stades qui permettent de libérer l'énergie emmagasinée dans le glucose :

1. **la glycolyse** qui a lieu dans le cytosol
2. **le cycle de Krebs** qui a lieu dans la matrice de la mitochondrie
3. **la phosphorylation oxydative** qui a lieu dans la membrane de la mitochondrie.



A : LA GLYCOLYSE OU VOIE D'EMBDEN-MEYERHOL

On définit ce processus métabolique comme l'oxydation ménagée - car inachevée - d'une molécule de glucose en 2 molécules de pyruvate, dont l'équation bilan est la suivante:



La dégradation initiale du glucose se fait dans le cytosol et comprend une série de 10 étapes chacune catalysées par une enzyme spécifique

Le glucose (un sucre à 6 carbones) se fait dégrader pour produire 2 molécules à 3 carbones chaque, le pyruvate.

Cette dégradation se fait en deux phases :

- 1) La première phase utilise l'énergie de l'ATP (2 ATP) pour déstabiliser le glucose, une molécule très stable qui autrement ne pourrait se faire dégrader. C'est la phase d'investissement d'énergie.
- 2) La deuxième étape voit la libération de l'énergie à partir des molécules organiques, donc 4 ATP et 2 NADH + 2 H⁺ sont produits. La molécule de glucose a été convertie en 2 molécules de pyruvate.
 - Les produits nets de la glycolyse sont donc
 - 2 ATP (phosphorylation au niveau du substrat)
 - 2 NADH
 - 2 pyruvates (molécules à 3 carbones)

L'énergie est donc obtenue sous deux formes : de l'ATP et du NADH. Ces deux produits interviennent dans différents types de réactions cellulaires, l'ATP apportant l'énergie des réactions endothermiques et le NADH, molécule transporteur d'électrons, pour les réactions d'oxydoréduction.

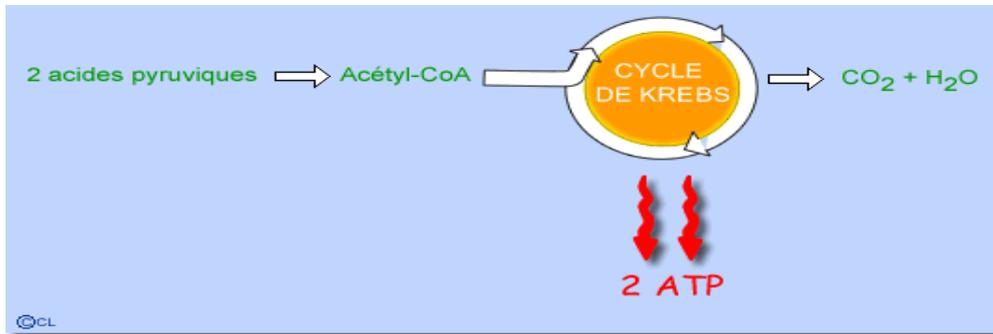
Le sous produit final, l'acide pyruvique comporte encore beaucoup d'énergie. Toutefois la cellule ne sait pas l'extraire directement, les plus simple choisiront alors de s'en débarrasser dans les réactions de fermentation anaérobies, le rendement n'est alors que de 2% de la totalité de l'énergie du glucose. Une certain nombre de cellules ont cependant développé des moyens de récupérer la totalité de cette énergie disponible en la catabolisant dans le cycle de Krebs puis la chaîne respiratoire, voies complexes n'existant que dans quelques cellules évoluées utilisant l'oxygène; le rendement monte alors à presque 40%, soit près de 20 fois plus que précédemment.

Malgré la simplicité de la formule brute, la voie est plus complexe, la cellule ne procède pas en une étape, mais en une dizaine dont seules les dernières produisent de l'énergie (4 ATP), les premières en consomment au contraire (2 ATP). Comme plus d'énergie est produite que consommée, le bilan est positif.

La **glycolyse** a lieu dans le cytoplasme. La cellule dégrade d'abord le glucose en 2 molécules de PGAL (phosphoglycéraldéhyde). Durant cette phase, la cellule doit utiliser 2 ATP (qu'elle possède déjà); on dit donc que c'est la phase d'investissement d'énergie. Puis, les 2 PGAL sont transformés en 2 molécules de pyruvate. Durant cette deuxième phase, les réactions libèrent de l'énergie qui sert à former de l'ATP. Comme l'ATP est formé directement durant ces réactions et non par une chaîne de transporteurs d'électrons, on nomme ce phénomène phosphorylation au niveau du substrat.

B : LE CYCLE DE KREBS

Le cycle de Krebs comprend 8 étapes qui terminent le travail de la glycolyse en dégradant un dérivé de l'acide pyruvique (l'acétyl-CoA) en dioxyde de carbone (CO_2) et en produisant de l'ATP.



Les molécules de pyruvates produites par la glycolyse contiennent encore beaucoup d'énergie qui doit être extraite. Si l'oxygène est présent, le pyruvate rentre dans la mitochondrie pour être oxydé et relâcher l'énergie. Elles seront d'abord transformées en acétyl-CoA (réaction intermédiaire), engendrant la formation de $\text{NADH} + \text{H}^+$.

- 1) Avant que le cycle de Krebs puisse commencer un groupement carboxyle est enlevé du pyruvate et est relâché dans le cytosol sous forme de CO_2 .
- 2) La molécule à 2 carbones qui reste forme l'acétate après la réduction du NAD^+ en NADH .
- 3) Le coenzyme A est attaché à l'acétate par une liaison instable pour produire l'acétyl-CoA.

Le cycle de Krebs a huit étapes, chacune catalysée par une enzyme spécifique dans la matrice mitochondriale.

- Le fragment acétyle du acétyl-CoA est lié à l'oxaloacétate (molécule à 4 carbones) pour produire le citrate (molécule à 6 carbones).
- Le citrate est ensuite progressivement décomposé jusqu'en oxaloacétate.
- Pour chaque tour du cycle,
 - 2 carbones entrent sous la forme réduite de l'acétyl-CoA ;
 - deux carbones ressortent complètement oxydés sous la forme du CO_2 ;
 - trois molécules de NAD^+ sont réduites en $\text{NADH} + \text{H}^+$ et une molécule de FAD est réduite en FADH_2 ;
 - une molécule d'ATP est produite par la phosphorylation au niveau du substrat.

(Note : le FAD est une molécule qui ressemble au NAD , elle se fait réduire en FADH_2 en captant 2 électrons et 2 protons. Cette molécule entrepose moins d'énergie que le NADH .)

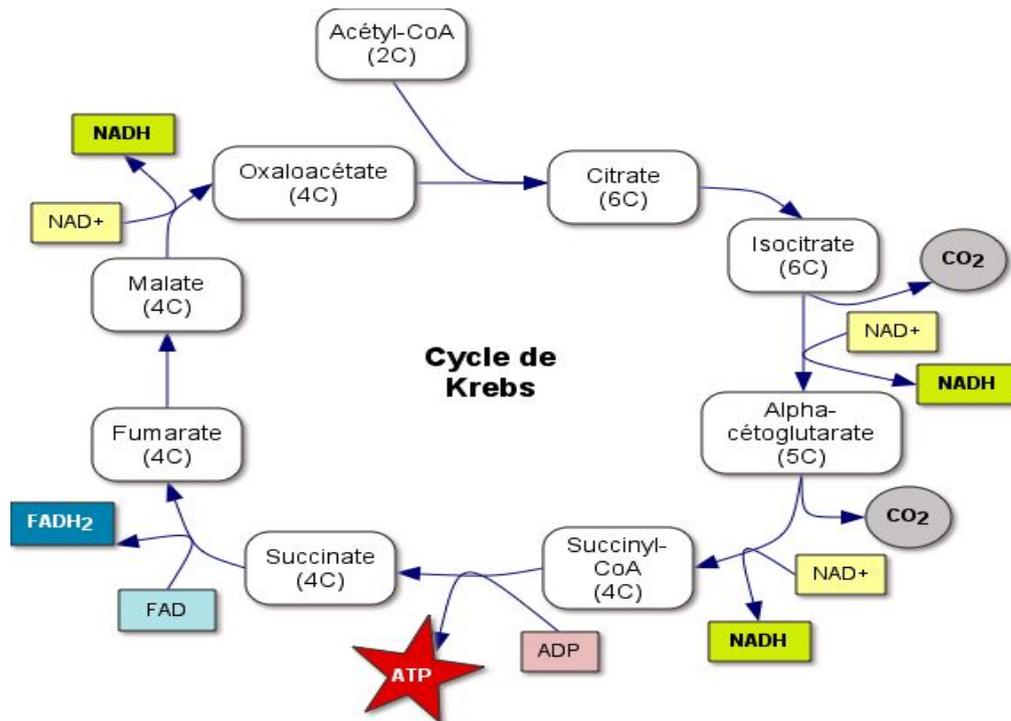
Le cycle de Krebs est résumé à la figure ci-dessous. Il y a deux tours du cycle pour chaque molécule de glucose oxydée.

Bilan énergétique du cycle de Krebs (pour les 2 molécules de pyruvates)

6 $\text{NADH} + 6 \text{H}^+$

2 $\text{FADH}_2 + 2 \text{H}^+$

2 ATP par phosphorylation au niveau du substrat + 4 CO_2



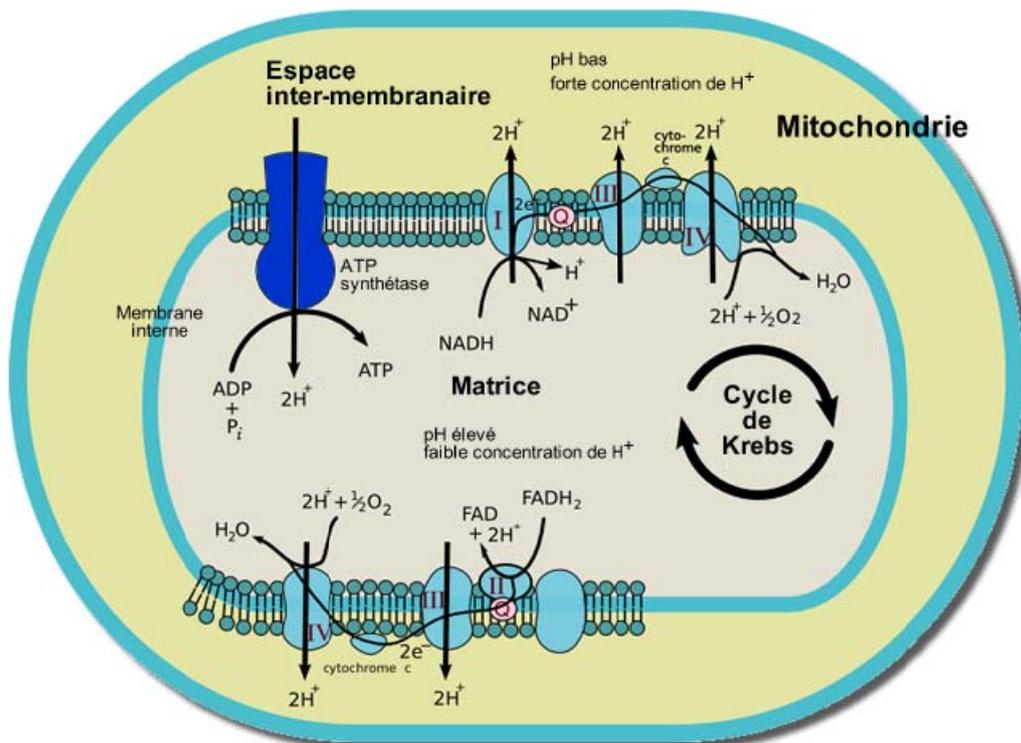
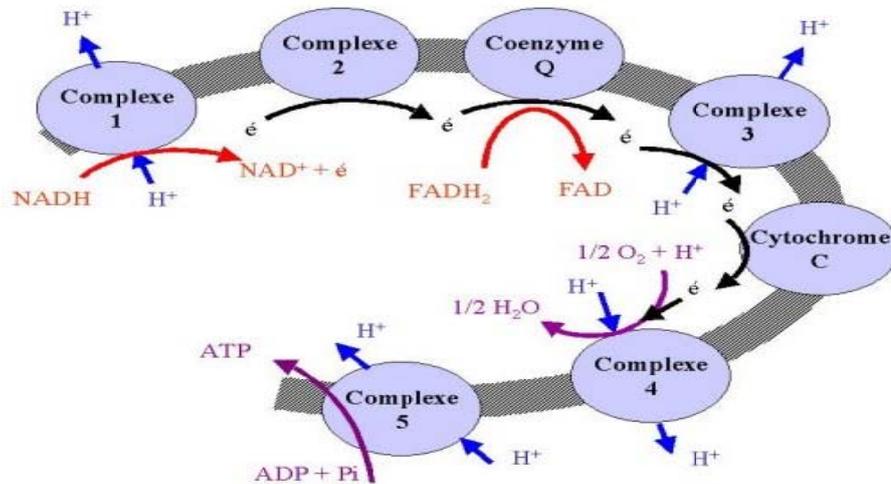
C : LA CHAÎNE RESPIRATOIRE

La phosphorylation oxydative produit près de 90% de l'ATP engendrée par la respiration. Il s'agit donc de la production d'ATP par l'ajout d'un groupement phosphate à l'ADP grâce à l'énergie libérée lors du transport d'électrons le long d'une chaîne de molécules (réactions d'oxydo-réduction).

Les molécules de $\text{NADH} + \text{H}^+$ et de FADH_2 se dirigent donc vers une chaîne de transporteurs d'électrons enchâssée dans la membrane interne de la mitochondrie. Chaque $\text{NADH} + \text{H}^+$ cède 2 électrons au premier transporteur qui les cède au suivant, etc. La dernière molécule de la chaîne de transport doit céder à son tour les électrons. Comme il n'y a aucune autre molécule à sa suite, c'est un transporteur mobile, l'oxygène, qui vient prendre les deux électrons. Il se combine ensuite à 2 H^+ pour former de l'eau. Le FADH_2 fait de même mais il cède ses électrons à la troisième molécule de la chaîne.

Lorsque les électrons circulent dans la chaîne, certains transporteurs retirent des H^+ de la matrice et les envoient dans l'espace intermembranaire où ils s'accumulent. Comme la concentration en H^+ augmente dans l'espace intermembranaire, les protons diffusent vers la matrice en passant par l'ATP synthétase; c'est la chimiosmose. Se faisant, ils entraînent la formation d'ATP par phosphorylation oxydative. Chaque $\text{NADH} + \text{H}^+$ et FADH_2 provenant du cycle de Krebs servent à former 3 ATP et 2 ATP respectivement. Les $\text{NADH} + \text{H}^+$ provenant de la glycolyse ne peuvent entrer dans la mitochondrie. Ils doivent donc céder leurs électrons à des navettes qui peuvent être soit le NAD^+ ou le FAD^+ . Selon la navette, les $\text{NADH} + \text{H}^+$ de la glycolyse forment 2 ou 3 ATP chacun.

Chaîne respiratoire



D : LE BILAN ENERGETIQUE

Si on additionne tous les ATP formés par phosphorylation au niveau du substrat à ceux formés par la phosphorylation oxydative, la respiration cellulaire aérobie donne, au mieux, entre 36 et 38 ATP par glucose.

À partir d'une molécule de glucose (6 carbones) :

Phosphorylation au niveau du substrat = 6 ATP

- 4 par la glycolyse
- 2 par le cycle de Krebs

Synthèse chimiosmotique = 32 ATP

- 3 ATP pour chacun des 8 NADH produit dans la mitochondrie (24 ATP)
- 2 ATP pour chacun des 2 FADH₂ du cycle de Krebs et chacun des 2 NADH produits par la glycolyse. (8 ATP)

Moins les 2 ATP investis pour la glycolyse :

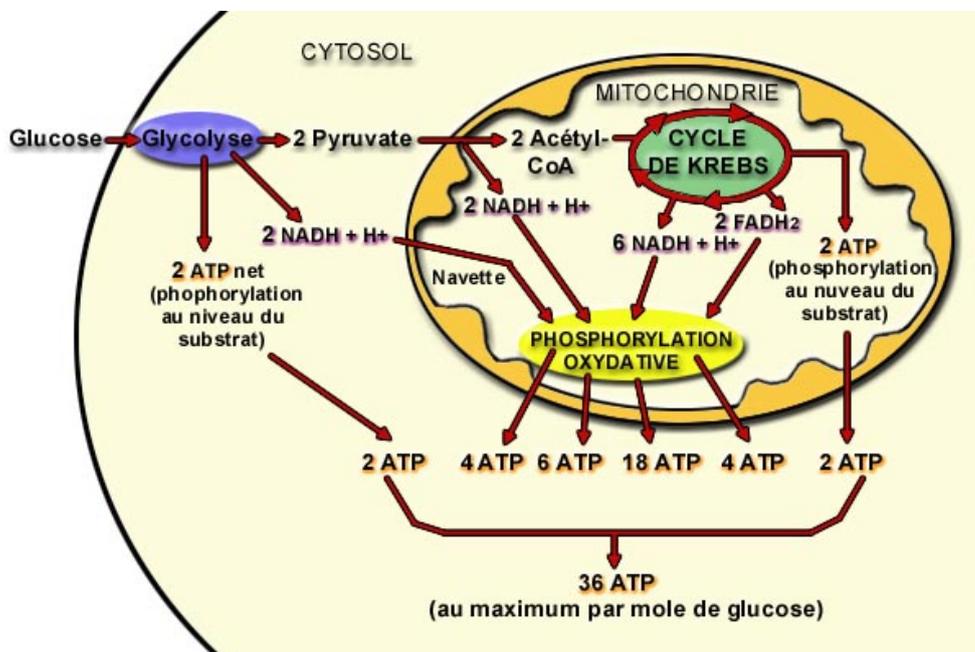
- Total = 36 ATP pour une cellule eucaryote (avec mitochondrie)
- Total = 38 ATP pour une cellule procaryote (sans mitochondrie), les NADH de la glycolyse n'ont pas de membrane à traverser alors donnent 3 ATP chacun.
- L'efficacité de la respiration cellulaire dans sa conversion énergétique est de 63%

Il y a la production de 36 ATP qui ont chacun environ 50 KJ d'énergie.

Le delta G de la dégradation du glucose est de -2871 kJ/mol.

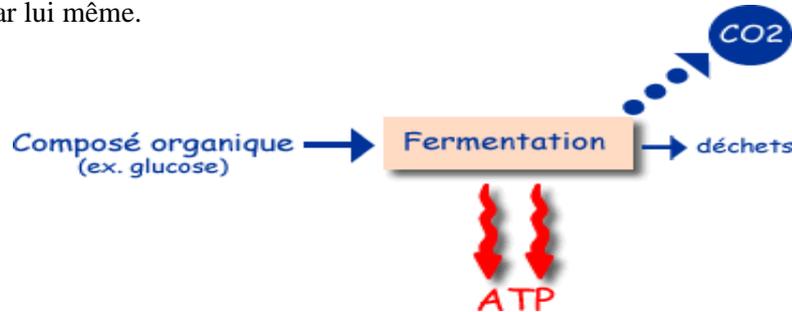
$$50 \times 36 / 2871 \times 100 = 63\%$$

Une partie de l'énergie entreposée dans le glucose est perdue sous forme de chaleur.



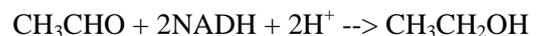
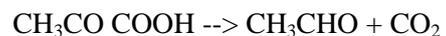
IV : FERMENTATION

A partir du pyruvate, plusieurs types de réactions vont pouvoir se produire. Les premières sont les fermentations, qui aboutissent à l'alcool ou à l'acide lactique, ne produisent pas d'avantage d'énergie, mais de plus elles consomment le NADH produit, réduisant le bilan global de la réaction. Les principaux inconvénients des fermentations, outre leur faible rendement, est la toxicité des produits finaux. L'acide lactique entraîne une acidification du cytoplasme qui devra être compensée et l'alcool est toxique par lui-même.

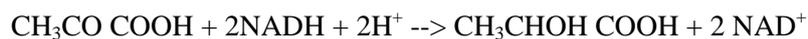


La fermentation alcoolique est plutôt le fait des microorganismes alors que la lactique se produit chez les animaux. L'acide lactique produit par cette fermentation est responsable de la fatigue musculaire quand son alimentation en oxygène devient insuffisante pour l'effort fourni et qu'il ne peut plus utiliser la voie aérobie. Chez les végétaux, c'est également la fermentation alcoolique qui se produit, toutefois, en cas d'hypoxie, ils commencent par la voie de l'acide lactique qui acidifie le cytoplasme. Cette acidification est responsable d'une part de l'inhibition de la voie lactique et de l'activation de la voie alcoolique.

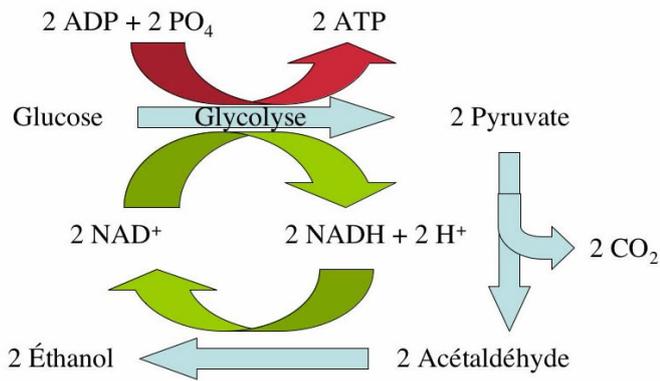
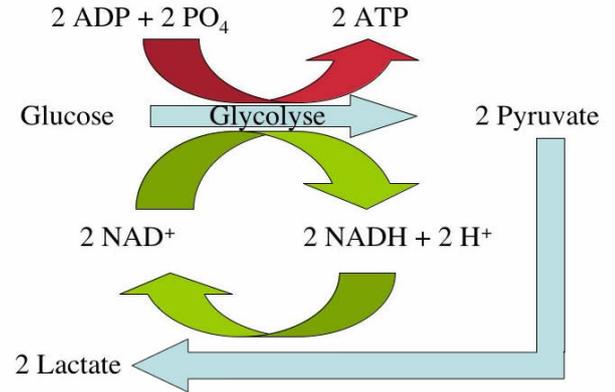
Le bilan de la fermentation alcoolique est :



Celui de la fermentation lactique est le suivant :



Supposons que la cellule aérobie se trouve momentanément sans oxygène. Ses besoins en ATP ne diminuent pas pour autant. Il faut donc qu'elle continue de fabriquer de l'ATP. Toutefois, en absence d'oxygène, la chaîne de transporteurs d'électrons est bloquée. Les NADH + H⁺ ainsi que les FADH₂ ne peuvent plus céder leurs électrons aux transporteurs. Comme ils prennent habituellement des électrons du cycle de Krebs pour les apporter à la chaîne de transport, le cycle de Krebs s'en trouvera paralysé lui aussi. La seule façon, pour ces cellules, d'obtenir de l'ATP est de faire la glycolyse. Toutefois, lors de la glycolyse, les NAD⁺ du cytoplasme sont réduits en NADH + H⁺. Pour que la glycolyse continue à se faire, il faut oxyder les NADH + H⁺ en NAD⁺. C'est là qu'intervient la fermentation. Elle transforme les pyruvates en divers composés, selon les enzymes présentes dans la cellule. Ces réactions ont besoin d'électrons que la cellule ira chercher dans le NADH + H⁺, libérant le NAD⁺ qui pourra à nouveau être utilisé dans la glycolyse.

**Fermentation alcoolique****Fermentation lactique****S'il n'y a pas d'oxygène :**

- la cellule doit trouver un autre accepteur d'électron afin de pouvoir recycler des NAD. Il y a un nombre limité de NAD⁺ dans une cellule.
- le NADH restera sous cette forme réduite et il n'y aura pas l'oxydation du NADH pour produire le NAD⁺ qui capte les électrons.
- il n'y aura pas de cycle de Krebs ni de chaîne de transport d'électrons.
- seulement la glycolyse se fera :
 - Produit 2 ATP (nette)
 - Produit 2 NADH
 - Produit 2 pyruvates

Dans ce processus anaérobie de la fermentation les électrons des NADH produits lors de la glycolyse seront donnés à un autre accepteur.

- Dans la fermentation alcoolique le pyruvate est convertit en acétaldéhyde (2 carbones) et le CO₂ est libéré. L'acétaldéhyde est ensuite réduit par le NADH pour produire l'alcool. La fermentation alcoolique de la levure est utilisée dans le brassage de la bière et dans la production du vin.
- Dans la fermentation lactique le pyruvate est directement réduit par le NADH pour produire l'acide lactique et recycler le NAD⁺. Aucun CO₂ n'est libéré. L'industrie laitière utilise la fermentation lactique de certains champignons et bactérie dans la production de fromage et de yogourt. Les cellules des muscles produisent l'ATP par fermentation lactique lors de l'exercice vigoureux quand la demande d'énergie est haute et le montant d'oxygène disponible est faible.

La fermentation produit seulement deux molécules d'ATP pour chaque molécule de glucose dégradée par la glycolyse. Cette synthèse d'ATP se fait au niveau de la phosphorylation au niveau du substrat. La fermentation, bien qu'un processus moins efficace, permet à la cellule de produire un peu d'ATP dans une situation où elle ne pourrait autrement pas en produire.