

L'ÉNERGIE ET LA VIE**Yaroslav DE KOUCHKOVSKY***Directeur de recherche honoraire au CNRS, campus de Gif-sur-Yvette (kouchkovsky@orange.fr)***Universalité des phénomènes bioénergétiques¹**

La vie exige l'opération de trois flux dans une structure délimitée : flux de matière (métabolisme), flux d'information (interne : génétique, signalisation, et externe : environnement) et flux d'énergie, indispensable aux deux précédents. Malgré la diversité des processus biologiques, la source biochimique primaire d'énergie est remarquablement conservée dans l'ensemble du monde vivant, procaryotes (cellules sans noyau), y compris les archéobactéries (extrémophiles, méthanogènes...), et eucaryotes (cellules avec noyau), que ces derniers soient du règne animal (mouche, homme...), végétal (algue, arbre...) ou fongique (champignons) : *Figure 1*. Cette source universelle est la molécule **adénosine triphosphate, ATP**, qui, par sa taille réduite et ses propriétés chimiques, est une sorte de "monnaie unique" dont la circulation aisée et la charge énergétique permettent l'opération, la coordination et la régulation de milliers de réactions se déroulant dans une cellule.

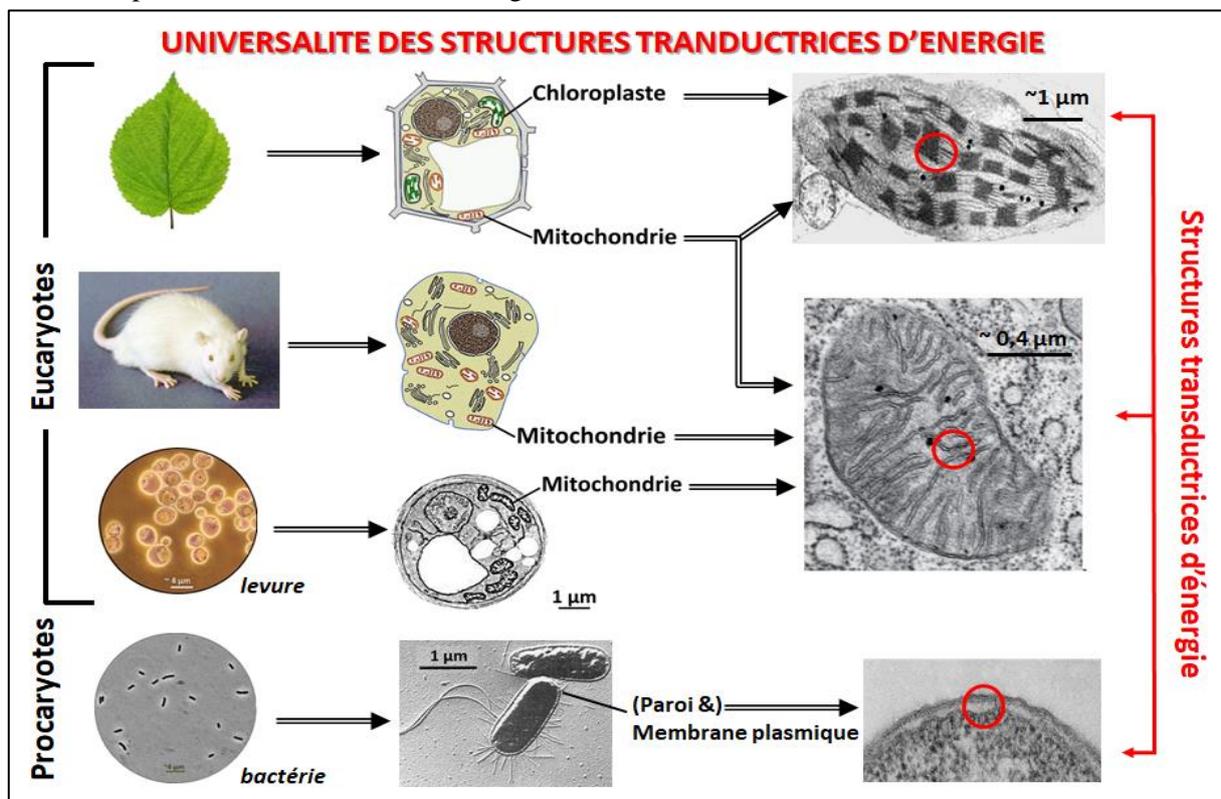


Figure 1. Universalité des structures à fonction énergétique
(sources multiples modifiées et combinées ; dimensions approchées, échelles différentes)

¹ Glossaire à l'intention des non-biologistes ;

- **procaryote/eucaryote** : sans/avec noyau (inclusion intra-cellulaire contenant la quasi totalité de l'ADN : voir ci-dessous).
- **organites** ou **organelles** : autres inclusions intra-cellulaires, dont les **mitochondries**/les **chloroplastes** (vestiges de bactéries aérobies/photosynthétiques phagocytées par des eucaryotes au cours de l'évolution et contenant une partie de leur ADN originel).
- **cytoplasme/cytosol** : contenu intérieur d'une cellule en dehors du noyau/sa fraction hydrosoluble (= sans inclusions membranaires).
- **hétéroplasmie** : hétérogénéité des génomes (en l'occurrence, des mitochondries ou des chloroplastes).
- **tamponné** : propriété d'un milieu dont la composition chimique atténue les variations de pH (lequel mesure son acidité/alcalinité).
- réaction **endergonique/exergonique** : nécessitant un apport d'énergie/en libérant (mesurée par la "fonction de Gibbs", ΔG).
- **stoechiométrie** : proportions relatives de molécules réagissantes ou résultantes dans une réaction chimique.
- $\Delta p/\Delta \Psi$: différence de potentiel protonique/électrostatique entre les deux faces d'une membrane (en V).
- **CTE** : chaîne (= assemblage séquentiel) de protéines intra-membranaires transportant des **électrons** (e^-) et des **protons** (H^+).
- **ATP/ADP/Pi** : adénosine triphosphate/adénosine diphosphate/phosphate inorganique (= minéral).
- **synthase/hydrolase** : enzyme permettant la synthèse/l'hydrolyse (= scission par l'eau) d'une molécule à partir d'autres molécules (dans le présent contexte, la fixation de phosphate sur ADP pour former ATP/l'hydrolyse de ATP pour redonner ADP + Pi).
- **oxydation/réduction** : soustraction/addition d'électron(s) ; **oxydase/réductase** : enzyme catalysant ces réactions ; **rédox** : terme abrégé s'appliquant aux substances et réactions ainsi qu'au potentiel, en V, du rapport des formes oxydée et réduite.
- **NAD⁺/NADH+H⁺** [**NADP⁺/NADPH+H⁺**] : nicotinamide adénine dinucléotide [nicotinamide adénine dinucléotide phosphate], formes oxydée/réduite (avec un proton associé pour la forme réduite) : principales substances alimentant la CTE (voir supra).

Le mécanisme énergétique de loin le plus important qui conduit à la formation de l'ATP s'appuie sur une base universelle, une **membrane biologique** qui, fermée sur elle-même, délimite de manière semi-étanche un intérieur et un extérieur ; thermodynamiquement, les systèmes biologiques sont *ouverts*, permettant un flux *sélectif bidirectionnel* de matière et d'énergie. Il s'agit ici de la membrane plasmique d'une bactérie comme *Escherichia coli* ou des membranes internes des organites intra-cellulaires complexes que sont les mitochondries (animaux, champignons, végétaux) et les chloroplastes (végétaux, algues comprises), plus précisément leurs **thylacoïdes**, membranes chlorophylliennes internes (voir *Figure 2*).

Mitochondries et chloroplastes

La *Figure 2*, en haut, schématise une **mitochondrie**² et un **chloroplaste**³ (voir aussi *Figure 1*). La membrane externe d'une mitochondrie, de perméabilité sélective, communique avec le cytoplasme, tandis que sa membrane interne sépare l'espace intérieur, appelé matrice (*matrix*), de l'espace extérieur, intermembranaire.

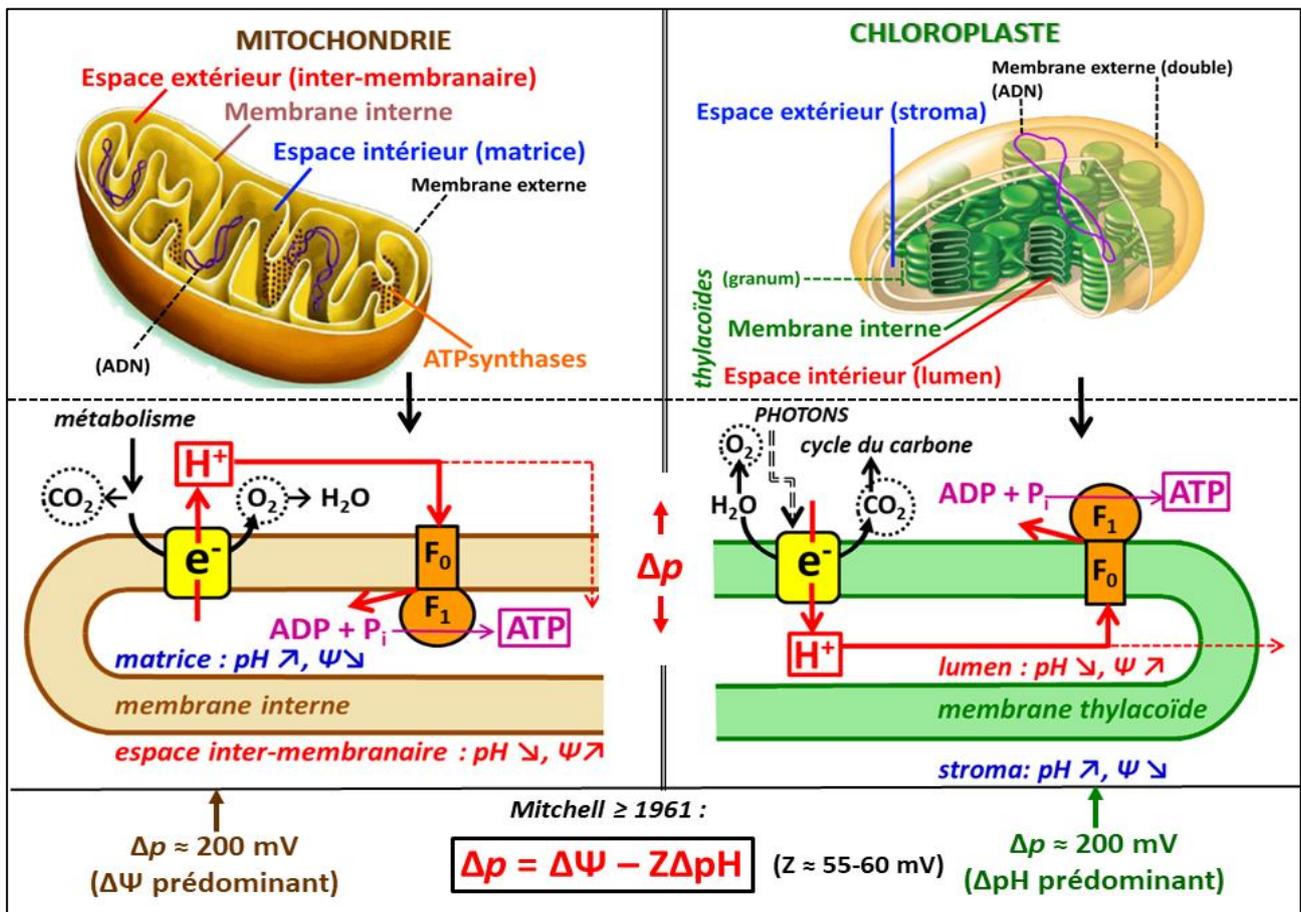


Figure 2. Schéma structural et fonctionnel d'une mitochondrie et d'un chloroplaste

Partie haute : schémas en relief d'une mitochondrie et d'un chloroplaste (*sources iconographiques, adaptées : www.britannica.com et www.setterfield.org*). Partie médiane : "carré arrondi" en jaune = chaîne multi-protéique de transfert d'électrons et protons (détails *Figure 3*) ; "bouchon de champagne" en ocre = ATP-synthase, complexe multiprotéique comprenant un "pied" intra-membranaire F_0 et une "tête" extra-membranaire F_1 (détails *Figure 4*) ; Ψ : potentiel électrique d'origine ionique.

² Les **mitochondries** seraient les descendants de bactéries (aérobies) incorporées dans des cellules eucaryotes il y aurait >2 Ga. Au nombre de plusieurs centaines dans une cellule, elles présentent une grande diversité de morphologie, de structure interne et de taille (généralement < 1 μm). Ces *organites* – ou *organelles* – possèdent plusieurs copies d'un ADN spécifique circulaire avec quelques dizaines de gènes résiduels, l'essentiel du génome ex-bactérien ayant été transféré dans le noyau ou perdu pendant l'évolution ; l'*hétéroplasmie* (hétérogénéité des mitochondries en ADN) est significative.

³ De forme, structure et taille variées (souvent ~10 μm), les **chloroplastes** seraient les vestiges de bactéries photosynthétiques (cyanobactéries, ex-algues bleues ou cyanophycées) en endosymbiose cellulaire similaire aux mitochondries mais peut-être un peu plus récemment sur le plan évolutif. Parfois accolés aux mitochondries (cf. *Figure 1*), ils s'entassent par dizaines ou centaines dans une cellule chlorophyllienne, verte. Ils contiennent de nombreuses copies d'ADN résiduel bactérien, avec un codage protéique d'un ordre de grandeur supérieur aux mitochondries, et l'hétéroplasmie est importante.

La *membrane interne* forme des replis, appelés crêtes (*cristae*), et intègre quatre "complexes respiratoires" multiprotéiques (**Complexes I à IV**) ainsi que des molécules mobiles, lipophiles et enfouies dans la membrane comme l'**ubiquinone**, UQ (appelée parfois encore coenzyme Q, CoQ), ou hydrophiles et situées entre les deux membranes, comme le **cytochrome c** (*Figure 3*). Ces divers éléments permettent l'oxydation finale par O₂, avec formation de H₂O, de molécules "réduites" en provenance du métabolisme : nicotinamide-adénine dinucléotide (NAD⁺ pour la forme oxydée) et flavine-adénine-dinucléotide (FAD). La réduction initiale de NAD⁺ et FAD en NADH+H⁺ et FADH₂ est assurée principalement par le **cycle de Krebs** opérant dans la matrice à partir de la **glycolyse** cytoplasmique, avec libération de CO₂ ; elle peut aussi résulter de la β-oxydation des acides gras des lipides ou de la dégradation des acides aminés des protéines. C'est la **respiration cellulaire**, c'est-à-dire *mitochondriale*, pour laquelle, chez l'Homme par exemple, la respiration pulmonaire et la circulation sanguine ne servent, dans le présent contexte, qu'à apporter O₂ (et les éléments trophiques) et à évacuer CO₂ (plus la vapeur de H₂O et les "déchets" métaboliques).

La chaîne respiratoire, CTE, des mitochondries

La *Figure 3* schématise la *chaîne respiratoire*, dite **chaîne de transfert d'électrons (e⁻) – et protons (H⁺)** –, **CTE** (ETC), qui aboutit à l'oxygène au niveau de la cytochrome-oxydase (Complexe IV, ou COX). Cette chaîne alterne, de manière strictement ordonnée et en suivant l'échelle croissante des potentiels rédox, des transporteurs d'électrons et de protons, inclus dans la membrane (Complexes I à IV et ubiquinone UQ), et des transporteurs d'électrons seuls (cytochromes). Cette organisation entraîne, aux différentes étapes, une prise de protons dans la matrice intérieure, **phase N**, et son relargage dans l'espace inter-membranaire, **phase P** (cf. la terminologie électronique : la phase *N* est relativement plus négative que la phase *P*, appelée donc positive). Les protons, transportés de manière *orientée* entre ces deux phases, sont dits **vectoriels** par opposition aux protons *scalaires* des réactions se déroulant dans une seule phase (ici, cytosol ou matrice).

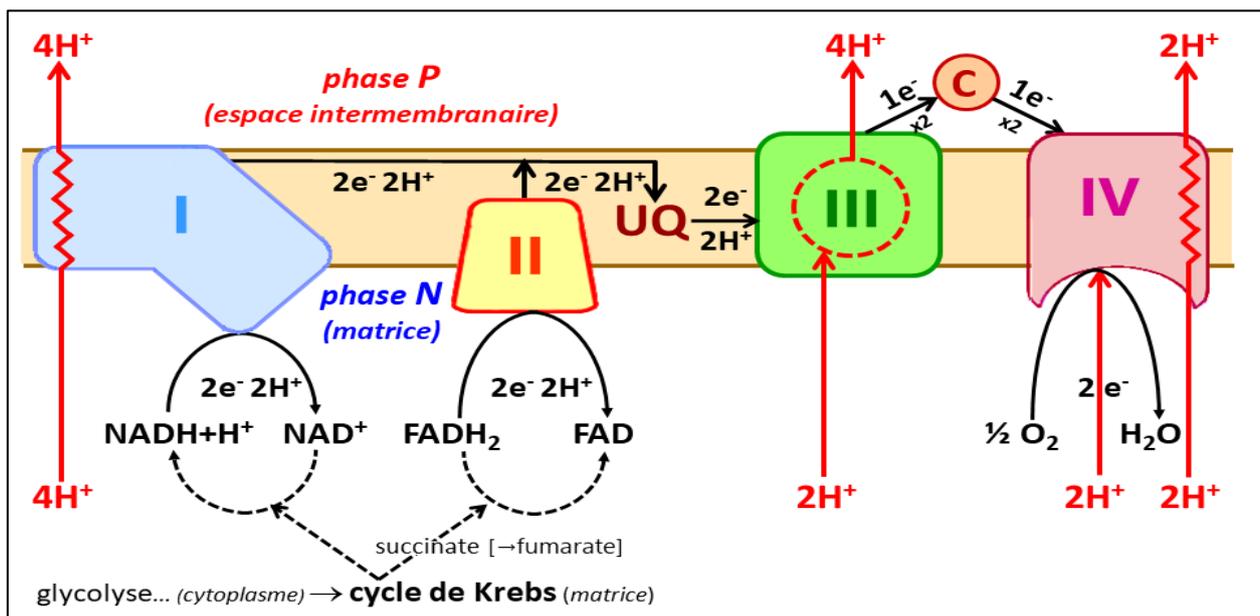


Figure 3. Chaîne respiratoire de transfert d'électrons et de protons, CTE, d'une mitochondrie animale

La membrane interne (bistre) inclut 4 grands "complexes" multiprotéiques, I à IV, dont le contour et la taille sont grossièrement schématisés ici ; ils peuvent être agrégés en supercomplexes optimisant leur fonctionnement (respirasomes). Les flèches verticales rouges localisent la translocation des protons vectoriels (c'est-à-dire orientés par rapport à la membrane), soit par un changement de conformation protéique, symbolisé par un zigzag : Complexes I et IV, soit par une boucle rédox, schématisée par un cercle en tirets : cycle Q du Complexe III (appelé aussi cycle b-c₁ car il comprend ces deux cytochromes en plus de l'ubiquinone). Pour le Complexe IV, une flèche s'arrête au site de réduction de O₂ en H₂O car la réaction se produit dans la matrice interne, phase N. Au total, par paire d'électrons allant du substrat initial à l'oxygène pris comme référence, il y a autant de protons prélevés dans la *phase N* qu'éjectés dans la *phase P* : 10 avec NADH+H⁺ et 6 avec FADH₂. NAD⁺/NADH+H⁺ : nicotinamide adénine dinucléotide oxydée/réduite (avec H⁺ associé pour la forme réduite) ; FAD/FADH₂ : flavine adénine dinucléotide oxydée/réduite ; UQ : ubiquinone ; c : cytochrome c ; phases *N* ("négative") et *P* ("positive") : voir texte.

Il résulte de cette structure membranaire et des processus qui s'y déroulent une hausse du pH intérieur (alcalinisation) et une baisse du pH extérieur (acidification). La différence des pH entre ces compartiments reste cependant limitée : une trop forte alcalinisation de la matrice serait dénaturante pour les protéines et l'espace inter-membranaire s'ouvre sur un vaste volume tamponné, le cytosol du cytoplasme, la membrane externe étant relativement perméable.

Comme le proton H^+ porte une charge électrique, une *différence de potentiel transmembranaire*, $\Delta\Psi$, s'ajoute à la *différence transmembranaire de pH*, ΔpH . Ceci donne au total une **force motrice** $\Delta p = \Delta\Psi - Z\Delta pH$, où Z est un paramètre qui vaut environ 59 mV à 37 °C (le signe moins est dû à ce que le pH, grandeur sans dimension, est un cologarithme*)⁴. ΔpH et $\Delta\Psi$, par conséquent Δp , sont comptés par la différence des pH et des Ψ entre le compartiment à haut potentiel (phase *P*) et le compartiment à bas potentiel (phase *N*). Le **gradient de protons**, mesuré par Δp (voir *Figure 2*), peut atteindre ~200 mV, ce qui crée un champ électrique extrêmement élevé, environ $3\text{-}4 \cdot 10^7 \text{ V}\cdot\text{m}^{-1}$, considérant les quelque 6 nm d'épaisseur de la bicouche lipidique d'une membrane biologique (par échanges ioniques, c'est la composante $\Delta\Psi$ qui prédomine ici sur ΔpH). Trop important, ce champ ferait "claquer" le diélectrique ultra-mince que cette bicouche représente, mais de légères fuites de protons – en pointillé sur la *Figure 2* – la protègent de cette éventualité. Enfin, la membrane inclut, en plus de la chaîne rédox CTE, les enzymes responsables de la formation d'ATP (**phosphorylation oxydative**, OXPHOS). L'énergie nécessaire à cette réaction est fournie par le retour dans la matrice des protons expulsés par cette CTE à travers ces *ATP-synthases*.

Ainsi se résume l'élégante **théorie chimiosmotique** élaborée à partir de 1961 par Peter Mitchell (1920-1992) ; solidement étayée sur les plans expérimental et théorique, de grande richesse heuristique, elle a été couronnée par le prix Nobel de chimie en 1978⁵.

L'ATP-synthase, usine à production continue d'énergie sous forme d'ATP

L'ATP-synthase (avec ou sans trait d'union), anciennement appelée Complexe V et souvent abrégée en ATPase, est parmi les enzymes les plus essentielles et les plus complexes, en structure et en fonctionnement, de la cellule. C'est un ensemble multi-protéique avec un "pied" intra-membranaire, F_0 , et une "tête" extra-membranaire, F_1 , d'une dizaine de nanomètres de "diamètre", réunis par un **axe**, γ (*stalk*). La *Figure 4* montre, à gauche, ses composantes majeures et, à droite, les étapes-clés du cycle catalytique.

Le mécanisme de "synthèse" d'ATP par l'ATP-synthase – plus exactement, de fixation d'une molécule de phosphate minéral (dit inorganique, P_i), sur une molécule d'adénosine diphosphate (ADP) pour former une molécule d'adénosine triphosphate (ATP) – a été déterminé par Paul Boyer (1918-2018) sur le plan fonctionnel et John Walker (1941-) sur le plan structural, ce qui leur a valu le prix Nobel de chimie en 1997.

De manière abrégée, cette formation d'ATP s'écrit, en négligeant les équilibres acido-basiques, scalaires, $ADP + P_i \leftrightarrow ATP + H_2O$. La force motrice de la réaction de phosphorylation est fournie par la rotation de la couronne de **sous-unités c (rotor)**. Sous la pression du gradient de protons Δp , les ions H^+ , transportés dans la phase *P* par la chaîne respiratoire CTE, entrent dans le **stator a** par la face d'un semi-canal orientée vers

⁴ Pour la comparaison des grandeurs thermodynamiques, Δp , différence de potentiel électrochimique du proton, mesuré en V (comme $\Delta\Psi$), est transformable en terme énergétique ΔG (enthalpie libre ou "fonction de Gibbs"), exprimé en $J\cdot\text{mol}^{-1}$ (sous-entendu mole de protons ici). Soit, $\Delta G = F\cdot\Delta p$, où F (Faraday) $\approx 96\,485 \text{ C (Coulomb)}\cdot\text{mol}^{-1}$ (pour mémoire, $J = C\cdot V$) ; pour $\Delta p = 0,2 \text{ V}$, $\Delta G = 19 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} H^+$. Le paramètre $Z = \ln 10 RT/F$, où $\ln 10 (\approx 2,303)$ est le logarithme népérien de 10, car pH est exprimé en logarithme décimal*, R est la "constante des gaz parfaits" ($\approx 8,314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) et T est la température en Kelvin ($T = t \text{ }^\circ\text{C} + 273,15$).

**Rappel. Un logarithme ne s'applique qu'à un nombre, sans dimension, pas à une grandeur physique (ou alors elle s'applique au rapport de deux valeurs ayant les mêmes dimensions physiques). En rappelant que l'activité = la concentration multipliée par le coefficient d'activité, le pH est le logarithme décimal du rapport des activités en conditions normales (standard), soit $[H^+]_0 = 1 \text{ mol } H^+ \cdot \text{dm}^{-3}$, et en conditions réelles, soit $[H^+]_r$; $pH = \log [H^+]_0/[H^+]_r = \log 1/[H^+]_r = -\log [H^+]_r$. Les coefficients d'activité dans les solutions aqueuses diluées (milieu extérieur) sont ≈ 1 ; pour les nanocompartiments, inaccessibles directement avec les moyens actuels, que sont la matrice des mitochondries et le lumen des thylacoïdes (voir plus loin), ces coefficients sont pris identiques à ceux du milieu extérieur.*

⁵ Plusieurs théories dominaient dans le domaine lorsque P. Mitchell proposa son approche radicalement différente. Comme souvent, cette rupture de paradigme fut fortement contestée au début. D'ailleurs, certaines expériences semblaient en désaccord avec la théorie chimiosmotique mais elles trouvèrent ensuite une explication rationnelle dans ce cadre. Par exemple, nous avons mis en avant le rôle joué par la topographie membranaire, modélisable en termes de courants locaux de protons (microchimiosmose).

cette phase *P*. Par le jeu des forces électrostatiques, ceci fait tourner d'un cran le rotor *c* et donc aussi l'axe γ lui étant solidaire, tandis que le dimère b_2 et la sous-unité δ empêchent la tête F_1 (qui est un trimère $\alpha_3\beta_3$) de tourner. Ce proton ressort par la face d'un semi-canal de *a* orientée vers la phase *N* pour rejoindre cette dernière. Le rotor *c* comprend *x* sous-unités identiques ($x = 8$ à 15 selon les espèces, $10-12$ dans la plupart des études) et il faut un tour complet de γ pour visiter les trois sites réactionnels β de F_1 et générer 3 ATP.

Tant que la chaîne de transfert d'électrons fonctionne et réalimente la phase *P* en protons (ou en autres ions : voir plus bas), le rotor *c* et l'axe solidaire γ tournent, avec une fréquence pouvant être de plusieurs dizaines de Hz, soit $\sim 100 \text{ ATP}\cdot\text{s}^{-1}$. Cette rotation a été démontrée directement, par vidéo en microscopie optique à haute résolution, en greffant un macro-marqueur fluorescent sur la sous-unité γ .

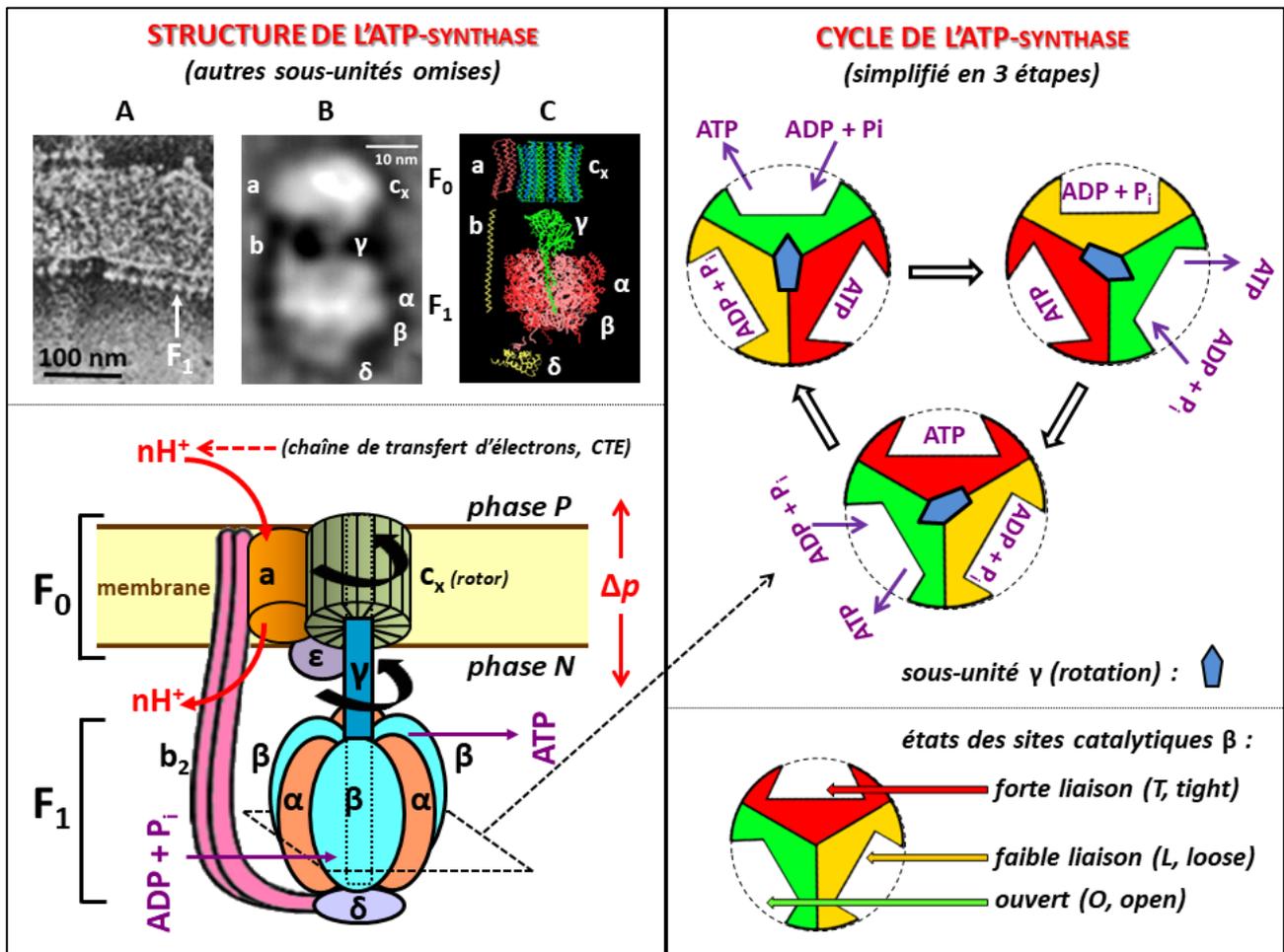


Figure 4. Schémas de l'ATP-synthase et de son fonctionnement catalytique

Seuls le rotor *c* ($x = 8-15$ sous-unités identiques) et l'axe solidaire γ tournent (flèches courbes épaisses noires). La tête F_1 est un trimère $\alpha_3\beta_3$, où α est une sous-unité protéique à fonction régulatrice et β la sous-unité protéique catalytique ; F_1 est immobilisée par δ (en mauve) et le dimère b_2 (en rose). Ce dernier est ancré, comme le *sator* *a*, dans la membrane. De cette manière, l'axe γ peut déformer successivement les trois couples protéiques $\alpha\beta$ de F_1 .

Le site réactionnel est situé dans la sous-unité β , à l'interface avec la sous-unité régulatrice α (omise sur le schéma à droite par simplification). Ce site passe par 3 états : *O* (sortie d'ATP, entrée d'ADP et de phosphate P_i), *L* (fermeture du site, emprisonnant ADP et P_i) et *T* (rapprochement forcé entre ADP et P_i , avec perte de H_2O , aboutissant à la formation d'ATP). [La nomenclature des sous-unités est variable selon les origines biologiques, par exemple, les δ et ϵ des thylacoïdes et des bactéries (ici) correspondent aux *OSCP* et δ des mitochondries.] Phase *P* : espace intermembranaire, phase *N* : matrice interne.

Sources iconographiques, adaptées : A (micrographie de membrane de thylacoïde ; noter le maillage serré des ATP-synthases) : <http://www.bio-top.net> ; B (moyenne informatisée de 139 micrographies d'ATP-synthase d'*E. coli*) : Wilkens S. & Capaldi R.A. (1998) *Nature* 393, 29 ; C (structure moléculaire partielle des peptides constitutifs de l'ATP-synthase d'une mitochondrie animale) : <https://pdb101.rcsb.org>.

L'ATP ainsi formé intervient dans d'innombrables réactions biochimiques qui, sans apport d'énergie, ne pourraient pas se dérouler. L'ATP intervient en transférant son phosphate terminal à une des molécules réagissantes (on parle de phosphorylation). Ceci abaisse la barrière énergétique qui interdisait à la réaction d'aller dans le sens voulu. Parallèlement, l'ADP résultant de ce processus est rephosphorylé en ATP grâce à l'ATP-synthase. Cette séquence de réactions entretient de la sorte un cycle énergétique continu.

Le mécanisme proposé pour l'ATP-synthase implique un **rapport stoechiométrique H^+/ATP** ($= x/\beta$) précis⁶. Il est théoriquement de $10/3 = 3,3$ pour $x = 10$ ou de $12/3 = 4$ pour $x = 12$. Les valeurs réelles s'écartent un peu de ces rapports par suite de "dérappages" du rotor (*slip*) ou de fuites de H^+ (*leak*) : cf. *Figure 2*. Quoi qu'il en soit, la stoechiométrie, pas plus que la thermodynamique ou la cinétique, ne peut à elle seule déterminer un mécanisme, mais toutes peuvent dire ceux qui sont exclus.

On notera ici trois points concernant l'ATP-synthase. 1/ La réaction est réversible et, thermodynamiquement, c'est l'hydrolyse, exergonique, qui devrait prédominer (fonction ATP-hydrolase)⁷. 2/ Elle va cependant dans le sens de la formation d'ATP si ADP et P_i sont forcés à interagir dans le site catalytique, avec soustraction concomitante de H_2O (loi d'action de masse). 3/ L'énergie requise est fournie par le gradient de protons Δp via le changement conformationnel de la sous-unité β dû à la rotation de l'axe γ , le site réactionnel passant de la forme ouverte (O) à celle partiellement fermée (L) puis close (T) ; *Figure 4* à droite.

Enfin, les forces en jeu sont de nature électrostatique et ne sont pas liées à l'espèce ionique particulière traversant le stator de l'ATP-synthase (hors empêchement stérique). Par exemple, certaines archéobactéries ont une énergétique basée sur l'ion sodium et c'est ΔNa au lieu de Δp qui intervient alors.

Spécificités et complexité des végétaux

Les mécanismes chimiosmotiques et conformationnels, imposant des stoechiométries $e^-/H^+/ATP$ précises, sont universels, valables pour les bactéries, les animaux, les champignons et les végétaux, même s'il existe des variantes pouvant avoir un grand impact physiologique. Ainsi, chez les végétaux, la chaîne de transfert d'électrons mitochondriale est plus "souple". Elle comprend plusieurs portes d'entrée, pouvant oxyder $NADPH+H^+$ en plus de $NADH+H^+$ (voir glossaire et *Figure 3*), et une **oxydase alternative** en plus de la cytochrome-oxydase (contrairement à cette dernière, elle est insensible au cyanure, ce qui permet de les différencier dans les études fonctionnelles).

L'originalité majeure des cellules chlorophylliennes reste cependant d'être le siège de la **photosynthèse**, processus inverse de la respiration mitochondriale. D'importance vitale au niveau de la biosphère, elle assure en particulier la teneur en O_2 qui lui est indispensable. Cette photosynthèse a lieu dans les **chloroplastes** (cf. *Figures 1*, en haut, et *2*, à droite). Plus précisément, son étape primaire, ou "phase lumineuse", se déroule dans ses membranes chlorophylliennes internes qui forment des empilements de saccules, les **thylacoïdes**, équivalents des crêtes mitochondriales. Leur membrane sépare un volume intérieur, le *lumen*, du milieu extérieur, le *stroma*, lequel contient de l'ADN, des ribosomes et les enzymes du métabolisme carboné.

L'orientation des complexes de la chaîne rédox photosynthétique et des ATP-synthases dans les thylacoïdes est symétrique de celle dans les mitochondries. Tout ce passe comme si on avait retourné le "doigt de gant" de la crête mitochondriale, cette topographie étant liée à la genèse des thylacoïdes à partir du feuillet interne

⁶ Dans la chaîne respiratoire (*Figure 3*) on utilise le rapport $H^+/2e^-$ (les mécanismes sont essentiellement bi-moléculaires), ce qui est aussi parfois écrit H^+/O (puisque il y a $2e^-$ par atome d'O, avec $O = \frac{1}{2} O_2$). Ce rapport est théoriquement de 10 avec $NADH+H^+$ et 6 avec $FADH_2$ (= somme des H^+ passant de la phase N à la phase P) : *Figure 3*. On utilise aussi le rapport P/O, équivalent à l'écriture $ATP/2e^- = (H^+/O)/(H^+/P)$. Pour $x = 12$, on a $P/O = 10/4 = 2,5$ avec $NADH+H^+$ (substrat : pyruvate) et $6/4 = 1,5$ pour $FADH_2$ (substrat : succinate). C'est ce que l'expérience confirme.

*Il faut souligner que dans les équations bioénergétiques, et spécialement dans les rapports ci-dessus, la lettre P représente la molécule ATP (ou le phosphate, cependant plutôt écrit P_i), mais ne symbolise ni l'atome phosphore, ni la phase "P" mentionnée plus haut et dans la *Figure 3*. Ce jargon prête malheureusement à confusion pour les non-spécialistes mais il correspond à des conventions d'écriture "simplifiée" bien établies pour ceux qui le sont...*

⁷ Pour être fonctionnelle, l'ATP-synthase/hydrolase doit être activée par un gradient de protons, qui joue donc un double rôle, énergétique et régulateur. En effet, au repos ($\Delta p = 0$), l'enzyme est inactive, ce qui évite une hydrolyse "futile" de l'ATP et, par cela, un collapsus cellulaire généralisé. Nous avons montré une sensibilité différentielle aux inhibiteurs de ces deux processus suggérant des voies protoniques spécifiques, ce qui est à réexaminer au vu des données structurales obtenues depuis.

de la double enveloppe des chloroplastes. Il en résulte une inversion de l'orientation des complexes de la chaîne et des ATP-synthases, dont les parties F_1 pointent ainsi vers l'extérieur, le stroma in vivo (*Figure 4 A*).

La source initiale d'électrons est fournie par l'oxydation de l'eau, avec dégagement d'oxygène ($H_2O \rightarrow \frac{1}{2}O_2 + 2e^- + 2H^+$). Elle fonctionne grâce à l'énergie des **photons** qui, captés par les chlorophylles jouant le rôle d'antenne, atteignent, par un processus de nature quantique, des **centres réactionnels chlorophylliens** (statistiquement, environ 1/300 chlorophylles-antennes) où se produit une séparation de charges électriques. Il existe deux types de centres, reliés par une chaîne de transfert d'électrons et protons similaire à la chaîne respiratoire. Ce sont, en écrivant dans le sens des hauts vers les bas potentiels rédox, le **photosystème 2**, PS2 (écrit aussi S2, PSII ou SII), lié à l'oxydation de l'eau précitée, et le **photosystème 1**, PS1 (écrit aussi S1, PSI ou SI), qui réduit $NADP^+$ en $NADPH+H^+$. Ces $NADPH+H^+$ et ATP permettent la réduction du CO_2 en glucides par le *cycle de Calvin* (prix Nobel 1961) au cours de la "phase obscure" de la photosynthèse, se déroulant dans le stroma, mais aussi la réduction des nitrates, préliminaire à la formation des acides aminés.

Comme dans les mitochondries, une synthèse d'ATP est couplée à cette chaîne rédox (**phosphorylation photosynthétique**, PSP) ; de plus, une boucle d'électrons autour de PS1, d'importance variable selon les besoins du métabolisme, peut produire un supplément d'ATP par *phosphorylation cyclique*. Le stroma est tamponné, mais sa faible alcalinisation suffit à activer les enzymes de carboxylation ; quant au lumen, bien qu'également tamponné, son pH peut chuter de plus de 3 unités car il est d'un volume infime. Contrairement aux mitochondries, c'est ΔpH qui prédomine ici sur $\Delta\Psi$ mais le Δp total reste cependant voisin, ~ 200 mV.

Fondamentalement, les mécanismes sont donc identiques à ceux des mitochondries. Il est à noter que les molécules d'ATP (et de $NADPH+H^+$) formées dans les chloroplastes servent prioritairement aux processus biochimiques, très endergoniques, de la photosynthèse, tandis que les molécules d'ATP des mitochondries bénéficient globalement à toute la cellule. Quant aux échanges transmembranaires d'ATP, d'ADP et de phosphate (P_i), ils font intervenir des transporteurs spécifiques.

On doit citer aussi l'existence d'une **photorespiration** (cycle oxydatif glycolate-glyoxylate des *peroxysomes*, petits organites à structure interne pseudo-cristalline). Cette photorespiration, de prime abord néfaste pour le bilan photosynthétique car elle relargue du CO_2 , sert en particulier au métabolisme lipidique et à d'autres réactions. En effet, même s'ils se déroulent dans des organites distincts, les divers processus au sein d'une cellule verte coopèrent étroitement (cf. leur proximité spatiale, *Figure 1*). Ainsi, en les manipulant simultanément, le groupe de Donald Ort, aux États-Unis a récemment obtenu une nette augmentation de la photosynthèse (*Nature*, 2019).

Enfin, est-il nécessaire de rappeler que si la photosynthèse se déroule au niveau cellulaire, elle conditionne la vie de la plante entière et, au-delà, le fonctionnement des écosystèmes dont elle est le maillon de départ⁸.

Rôle central du gradient de protons et de l'ATP dans la cellule

La *Figure 5* illustre quelques-uns des multiples rôles du gradient de protons, Δp , et de l'ATP (ou, par échange de groupe phosphate, la phosphocréatine et le GTP, guanosine triphosphate) dans l'énergétique et la

⁸ Une courte digression peut être faite à propos du rôle des écosystèmes forestiers dans le contrôle du CO_2 atmosphérique. Une forêt stabilisée où la croissance des arbres serait en moyenne achevée (*climax*) n'est pas le "puits de carbone" aussi idéal qu'il peut être avancé. En effet, en bilan global, l'absorption de CO_2 par photosynthèse est en partie compensée par son dégagement par respiration* et, plus ou moins selon les milieux et les espèces, par la décomposition, biotique et abiotique, de la biomasse morte ainsi que par les incendies naturels : seule une fraction de cette biomasse s'accumule. En revanche, une forêt *en croissance*, par évolution naturelle des écosystèmes ou par plantation, absorbe nettement plus de CO_2 qu'elle en rejette, du moins jusqu'à ce que les arbres atteignent leur taille définitive (un siècle et plus). Une forêt adulte peut de la sorte redevenir un "piège à CO_2 " efficace si ses arbres sénescents, morts ou abattus sont remplacés par de jeunes pousses (toute intervention humaine dans les forêts primaires étant à bannir !). Parallèlement, le bois coupé, plutôt que d'être massivement brûlé, ce qui impacte négativement le bilan carbone (et pollue), pourrait être utilisé pour, par exemple, la construction et la fabrication de produits dérivés. Dans le principe, cette phytochimie, analogue à la pétrochimie, serait thermodynamiquement et écologiquement plus pertinente que la destruction par combustion de molécules complexes...

*Les plantes respirent aussi, jour et nuit, toute l'année, de manière variable selon la température, aussi bien par leurs parties aériennes (en premier lieu, les feuilles) que souterraines (racines), alors que la photosynthèse, également dépendante de la température et pas seulement de la lumière, ne se déroule que le jour et, de plus, qu'à la saison adéquate (cf. les arbres à feuilles caduques).

régulation des activités biologiques. Nombre d'entre eux sont communs à l'ensemble du monde vivant : gradients ioniques (équilibre K^+/Na^+ , homéostasie du Ca^{2+} , etc.), formation de radicaux libres de type *Reactive Oxygen Species*, ROS (oxydation du radical ionique semiquinone de l'ubiquinone UQ^\cdot , génération dans les plantes d'oxygène singulet 1O_2), trafic cellulaire, signalisation (en particulier via les ROS)... On peut rappeler aussi le **travail mécanique** lié à la dynamique cellulaire interne générale (dynéine, tubuline et molécules "cargos" associées), voire tout ce qui contrôle la conformation de l'ADN (hélicases, topoisomérases...). Certaines fonctions sont propres à quelques taxons (= éléments de la classification biologique), comme par exemple la bioluminescence ou la motorisation cellulaire externe (cils et flagelles). Un modèle-type est ici le *flagelle bactérien*, nanomoteur rotatif à protons, à la fois proche et distinct de l'ATP-synthase. Un autre modèle est de flagelle est celui du *spermatozoïde*, également grand consommateur d'ATP (cf. l'abondance des mitochondries dans la tête du spermatozoïde) : son mouvement ondulatoire est un fouet de type hélicoïdal animé par un couple dynéine-microtubule.

En plus de la contraction musculaire, on peut citer aussi l'**homéostasie thermique**, dont celle due au *tissu adipeux brun* (*Brown Adipose Tissue*, BAT), ainsi nommé parce que riche en mitochondries pigmentées par les cytochromes. Ce tissu est important pour les mammifères hibernants et les nouveau-nés, où il est localisé en particulier dans le dos et les cuisses. Dans ces adipocytes spécialisés, la synthèse d'ATP est découplée du gradient de protons, Δp , et celui-ci est alors dissipé sous forme de chaleur à travers une protéine spécifique (*Uncoupling Protein*, UP) de la membrane mitochondriale.

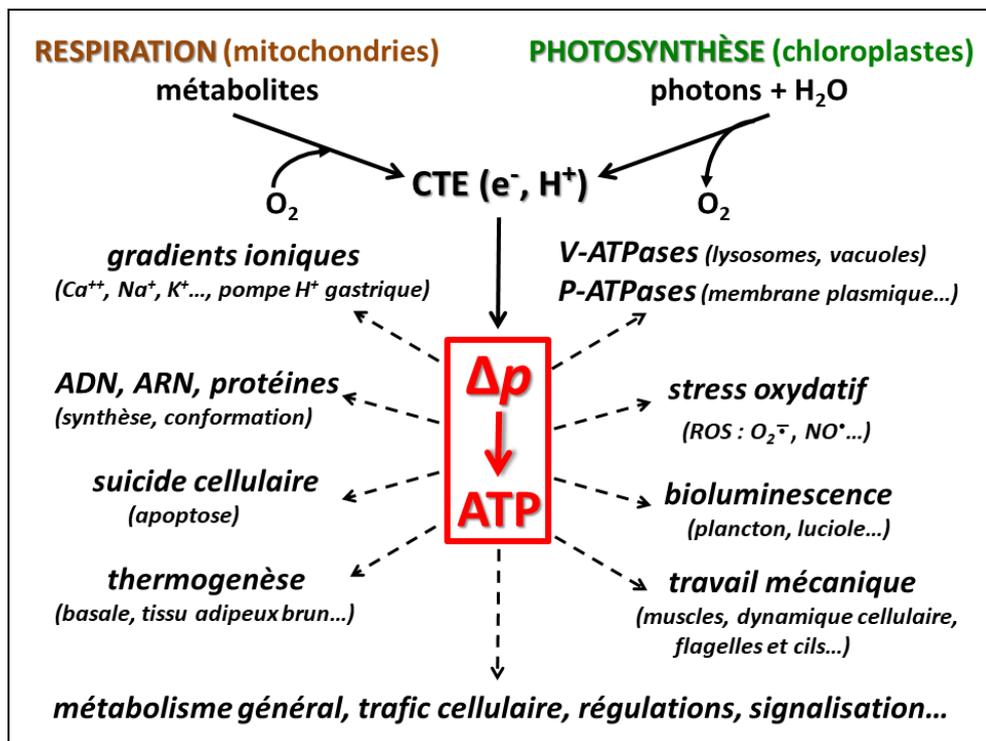


Figure 5. Rôles du gradient de protons et de l'ATP dans les cellules et organes

Les V-ATPases (V, pour vacuolaire) sont structurellement et en partie fonctionnellement proches des F_0F_1 -ATP-synthases, alors que les P-ATPases (P, pour plasmique, mais on les trouve aussi dans le réticulum sarcoplasmique) en diffèrent ; les V-ATPases et P-ATPases agissent comme des *hydrolases*, l'ATP se dissociant en ADP et phosphate (P_i) avec formation d'un gradient de protons et libération d'énergie. CTE : chaîne de transfert d'électrons et protons.

Bilans énergétiques

Pour en revenir à la respiration cellulaire, la dégradation complète du glucose est la somme de la glycolyse cytoplasmique (sans utilisation de l'oxygène) et de la phosphorylation oxydative mitochondriale (appelée aussi *oxydation phosphorylante*). L'oxydation complète d'une molécule de glucose génère 38 molécules d'ATP. La glycolyse en produit 2, la phosphorylation oxydative 36 supplémentaires. On voit que la glycolyse seule est peu productive ($2/38 \approx 5\%$) devant le mécanisme chimiosmotique ($36/38 \approx 95\%$).

Ainsi, l'ATP indispensable à la cellule est principalement formée par les mitochondries, même si quelques organismes peuvent se contenter parfois de la glycolyse, comme les levures lors de la *fermentation alcoolique* qui en dérive. Une autre voie est celle de *respiration anaérobie lactique*, lorsque la chaîne respiratoire est limitée par l'apport d'oxygène. Cependant, cette voie n'est que secondaire et temporaire car, en plus de son rendement énergétique réduit, l'accumulation d'acide lactique entraîne fatigue et douleurs musculaires, un phénomène bien connu des sportifs. Finalement, la voie mitochondriale apparaît donc indispensable pour tous les organismes eucaryotes aérobies, champignons, plantes, animaux. (On peut cependant noter que, chez certaines bactéries, le nitrate peut remplacer O_2 .)

Quelques remarques pour terminer. Le bilan énergétique global d'un organisme peut être exprimé en termes de protons et d'ATP (Figure 6). L'apport nutritionnel quotidien d'un adulte occidental de 70 kg au repos est de $\sim 2\,000$ kcal ou $\sim 8\,400$ kJ ($1\text{ cal} \approx 4,184\text{ J}$), soit $\sim 100\text{ W}$ en continu ($1\text{ W} = 1\text{ J}\cdot\text{s}^{-1}$ et $1\text{ jour} = 86\,400$ secondes)⁹. Pour produire 100 W sous $0,2\text{ V}$ (valeur type, exprimée en tension électrique, du gradient de protons transmembranaire, Δp , des mitochondries : voir plus haut), 500 ampères protoniques doivent donc traverser en permanence les membranes de l'ensemble des mitochondries corporelles, toutes cellules confondues ($100\text{ W}/0,2\text{ V} = 500\text{ A}$).

D'autre part, le ΔG de la réaction $ADP + P_i \leftrightarrow ATP + H_2O$ est, dans les conditions *physiologiques*, de $\pm 60\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ATP (signe "+" s'il s'agit de la synthèse, endergonique, signe "-" s'il s'agit de l'hydrolyse, exergonique). En conséquence, le recyclage de l'ATP correspond à un total de 140 moles d'ATP (de masse molaire $0,5\text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) synthétisées et consommées par jour, soit une masse équivalente à celle du corps ($8\,400\text{ kJ}/60\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} = 140$ moles d'ATP et $140\text{ mol} \times 0,5\text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1} = 70\text{ kg}$). Les principaux utilisateurs de cette énergie sont le métabolisme et l'activité musculaire, cœur compris, mais le cerveau représente en moyenne quelque 20% du total consommé alors que sa masse n'est que d'environ 2% de celle du corps.

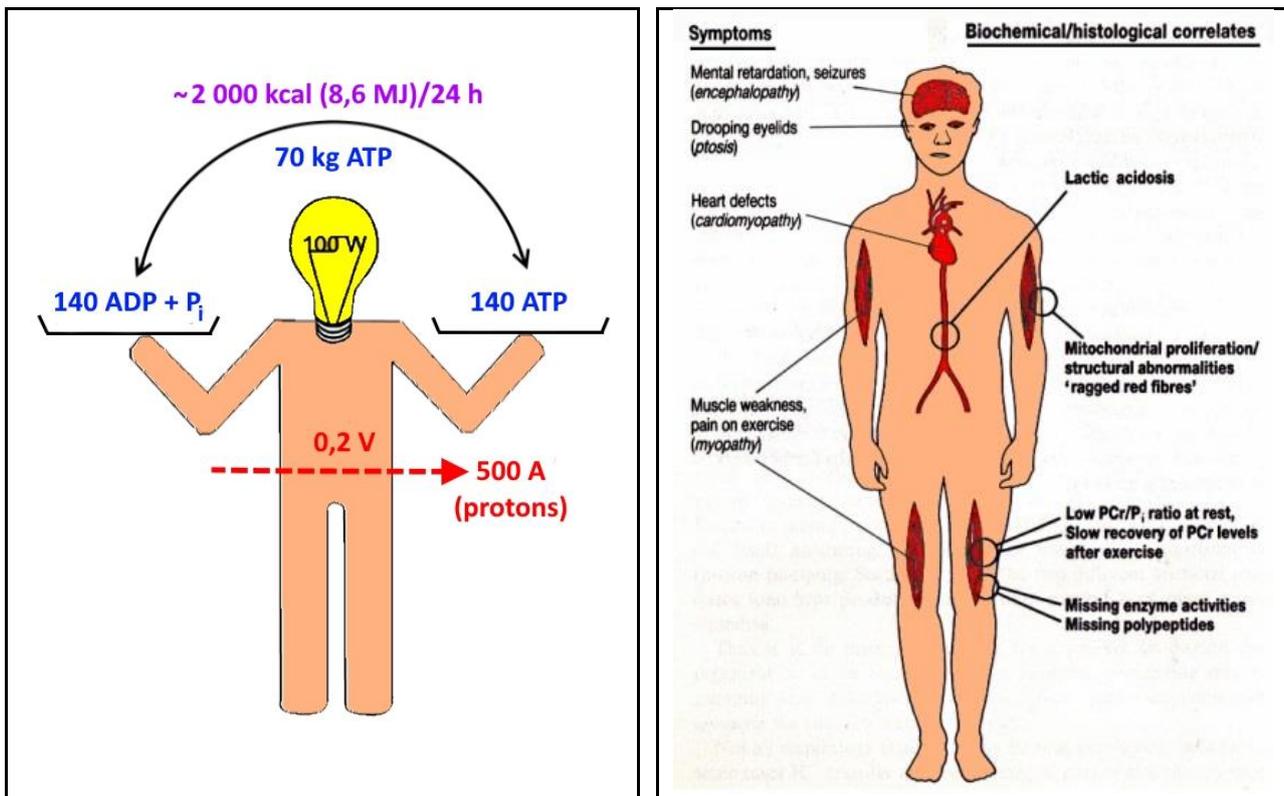


Figure 6 (à gauche). Bilans énergétiques d'un adulte sédentaire

Sur les plateaux de la balance : ATP, ADP, P_i (phosphate inorganique) en moles (MJ : mégajoules) : voir texte.

Figure 7 (à droite). Quelques types de pathologies mitochondriales

Source de la Figure 7 : D.A. Harris, *Bioenergetics at a glance* (1995), Blackwell Science, Oxford, p. 84 (coloriée ici).

⁹ Ce bilan journalier occidental se rapprocherait plutôt de $\sim 2\,200$ kcal ($\sim 9,2$ MJ) pour un sédentaire, $\sim 2\,500$ kcal ($\sim 10,5$ MJ) pour un actif et $\geq 3\,000$ kcal ($\sim 12,5$ MJ) pour un travailleur de force ou un sportif en action.

Dysfonctionnements

Tout ce qui a été décrit ci-dessus suppose un fonctionnement coordonné, régulé et efficace de multiples processus extrêmement complexes, une situation qui n'est pas toujours assurée. De fait, plusieurs **pathologies mitochondriales**, essentiellement d'origine génétique, existent, en particulier chez l'Homme (*Figure 7*). Elles sont presque toujours très invalidantes, sinon mortelles, mais chacune ne touche qu'un nombre réduit de personnes (tous types confondus, environ 2/10 000 naissances). Lorsque les déficiences sont dues à l'ADN mitochondrial, elles peuvent parfois être compensées par l'hétéroplasmie (toutes les mitochondries ne sont pas identiques) mais d'autres mécanismes peuvent aussi entrer en jeu, en particulier si l'ADN nucléaire est touché. À l'heure actuelle, cependant, l'arsenal thérapeutique est dérisoire, même si on cite souvent le léger bénéfice que la supplémentation en ubiquinone peut parfois apporter selon les cas.

Diverses anomalies mitochondriales affectent également les végétaux. Elles se révèlent parfois "utiles", comme la *stérilité mâle cytoplasmique*, les **mutants CMS** pouvant être exploités en agriculture.

Bibliographie générale

- David G. Nicholls & Stuart J. Ferguson (2013) *Bioenergetics 4*, Academic Press, 419 pages richement illustrées, bibliographie, index. Large exposé didactique, en particulier de biophysique structurale et fonctionnelle, sur la question ; quatrième (dernière) édition d'une excellente monographie de référence.
- Claude Lance (2013) *Respiration et Photosynthèse*, EDP Sciences, 596 pages bien illustrées avec bibliographie et index abondants (disponible aussi en téléchargement). Accent mis sur la biochimie et la physiologie ; remarquable histoire des sciences, spécialement dans les premiers 50 % de l'ouvrage.
- Nick Lane (2016) *The Vital Question*, Profile Books, 360 pages avec des illustrations, une bibliographie et un index. Cet ouvrage d'information et de réflexion sur la question *Why is life the way it is?* (sous-titre du livre) développe des arguments sur la place fondamentale qu'occupe l'énergie biologique – avec le rôle pivot des mitochondries chez les eucaryotes – dans l'émergence et l'évolution de la vie telle que nous la connaissons.

Addenda

Merci à Francis Haraux, Directeur de recherche au CNRS et Directeur du Laboratoire des Protéines et Systèmes Membranaires du CEA à Saclay (UMR 9198 CNRS-CEA-Université Paris Sud), pour sa lecture attentive et constructive. Merci également à Vladimir Cagan, Directeur de recherche honoraire au CNRS et ancien Directeur du Laboratoire de Magnétisme et Matériaux Magnétiques du CNRS à Meudon-Bellevue, dont le regard de physicien a été précieux (et a incité l'auteur à rédiger un petit glossaire avec l'espoir que les biologistes voudront bien lui pardonner).

Les illustrations sont de l'auteur, parfois adaptées de la bibliographie (ce qui est précisé dans la légende des figures concernées), mais les informations additionnelles restent de sa responsabilité. L'utilisation de ce document est libre sous réserve de mentionner le signataire qui en conserve le copyright.

Ce texte est paru dans le bulletin de l'Association Française des Chercheurs Séniors, *La Lettre de Chercheurs Toujours* N° 32, septembre 2019, pages 25-34 (périodique consultable et téléchargeable in extenso sur le site www.chercheurs-toujours.org/?page_id=38). En tant qu'article séparé, il peut aussi être téléchargé directement à l'adresse www.chercheurs-toujours.org/wp-content/uploads/2020/04/l-energie-et-la-vie.pdf.