

COURS N°13 : LES MITOCHONDRIES

Introduction

La mitochondrie est un organite limité par une paroi constituée d'une double membrane. Elle transforme l'énergie libérée par le catabolisme en anaérobiose des divers nutriments en ATP, par phosphorylation de l'ADP, réaction au cours de laquelle elle produit H_2O et CO_2 . Elle produit la plus grande partie de l'énergie nécessaire au déroulement normal des diverses fonctions cellulaires. Un autre organite, le peroxysome, produit aussi de l'énergie par catabolisme oxydatif, mais sous forme de chaleur. La mitochondrie intervient, en liaison avec le REL, dans la synthèse des stéroïdes et des phospholipides.

1/- Structure

Les mitochondries sont des organites cytoplasmiques qui existent chez tous les eucaryotes aérobies, elles ont généralement la forme de bâtonnets de 0,1 à 1 μm de diamètre et de 1 à quelques μm de longueur ressemblant à des bactéries (Figure 1).

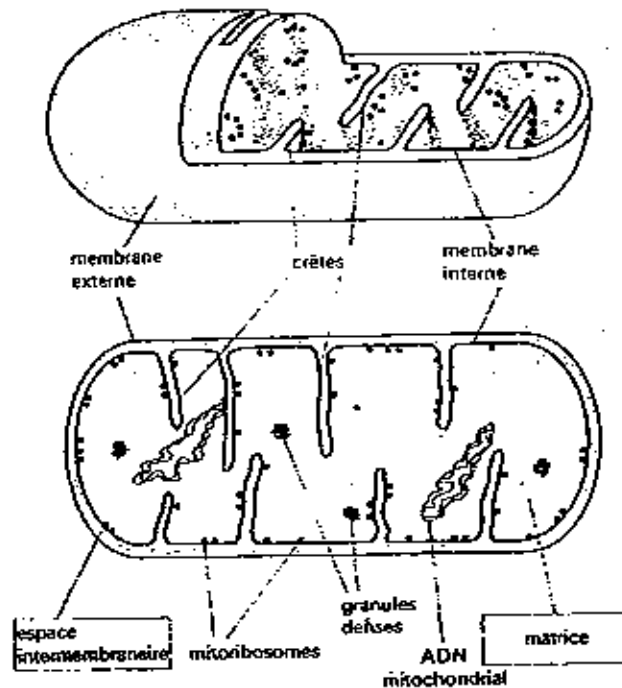


Figure 1 : Structure de la mitochondrie

Les mitochondries sont des organites extrêmement mobiles et changent constamment de forme et fusionnent même les unes avec les autres puis se séparent à nouveau. Lors de leur déplacement dans le cytoplasme, les mitochondries apparaissent souvent associées aux MTs ce qui peut déterminer leur orientation et leur distribution particulière dans les différents types cellulaires.

Leur nombre dépend de la taille et de l'activité métabolique des cellules (1000 à 2000 dans une cellule hépatique de rat).

Les mitochondries de certaines cellules sont mobiles, alors que dans d'autres types cellulaires, elles sont immobilisées dans une position où elles fournissent directement de l'ATP à un site de consommation d'ATP.

La mitochondrie présente 4 compartiments différents :

1. La membrane mitochondriale externe ;
2. La membrane mitochondriale interne ;
3. L'espace intermembranaire ;
4. La matrice mitochondriale.

2/- Composition chimique

2.1/- Isolement des fractions et sous fractions mitochondriales

Des sous-fractions correspondant à chaque type de compartiment sont séparées pour connaître avec précision la composition chimique des constituants mitochondriaux (Figure 2).

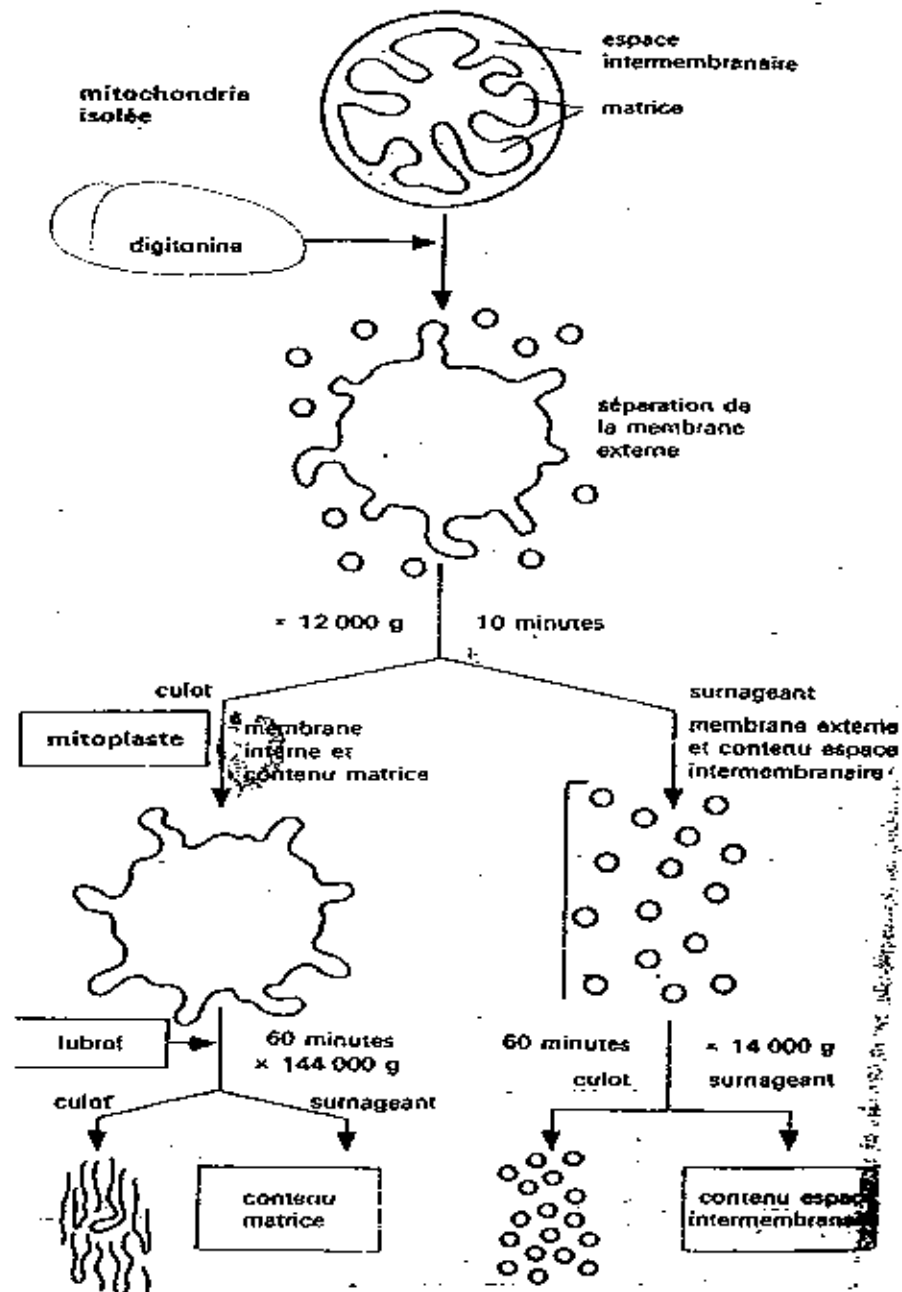


Figure 2 : Isolement des fractions mitochondriales

2.2/- Analyse chimique

1. La membrane externe : contient 40% de lipides et 60% de protéines.

- Les lipides : ce sont surtout des phospholipides insaturés, le cholestérol est en faible proportion ;
- Les protéines : la membrane externe est perméable à toutes les molécules de PM inférieur à 1000

Da grâce à une porine qui constitue un canal important. Les autres protéines de cette membrane englobent de enzymes et une chaîne de transport d'électrons. Les enzymes interviennent principalement dans le métabolisme des lipides comme l'acyl-coA-synthétase qui active les acides gras avant leur oxydation. La chaîne de transport des électrons comporte le cytochrome b5, une NADH-déshydrogénase : la NADH-cytochrome-b5-réductase.

2/- Composition chimique

2.1/- Isolement des fractions et sous fractions mitochondriales

Des sous-fractions correspondant à chaque type de compartiment sont séparées pour connaître avec précision la composition chimique des constituants mitochondriaux (Figure 2).

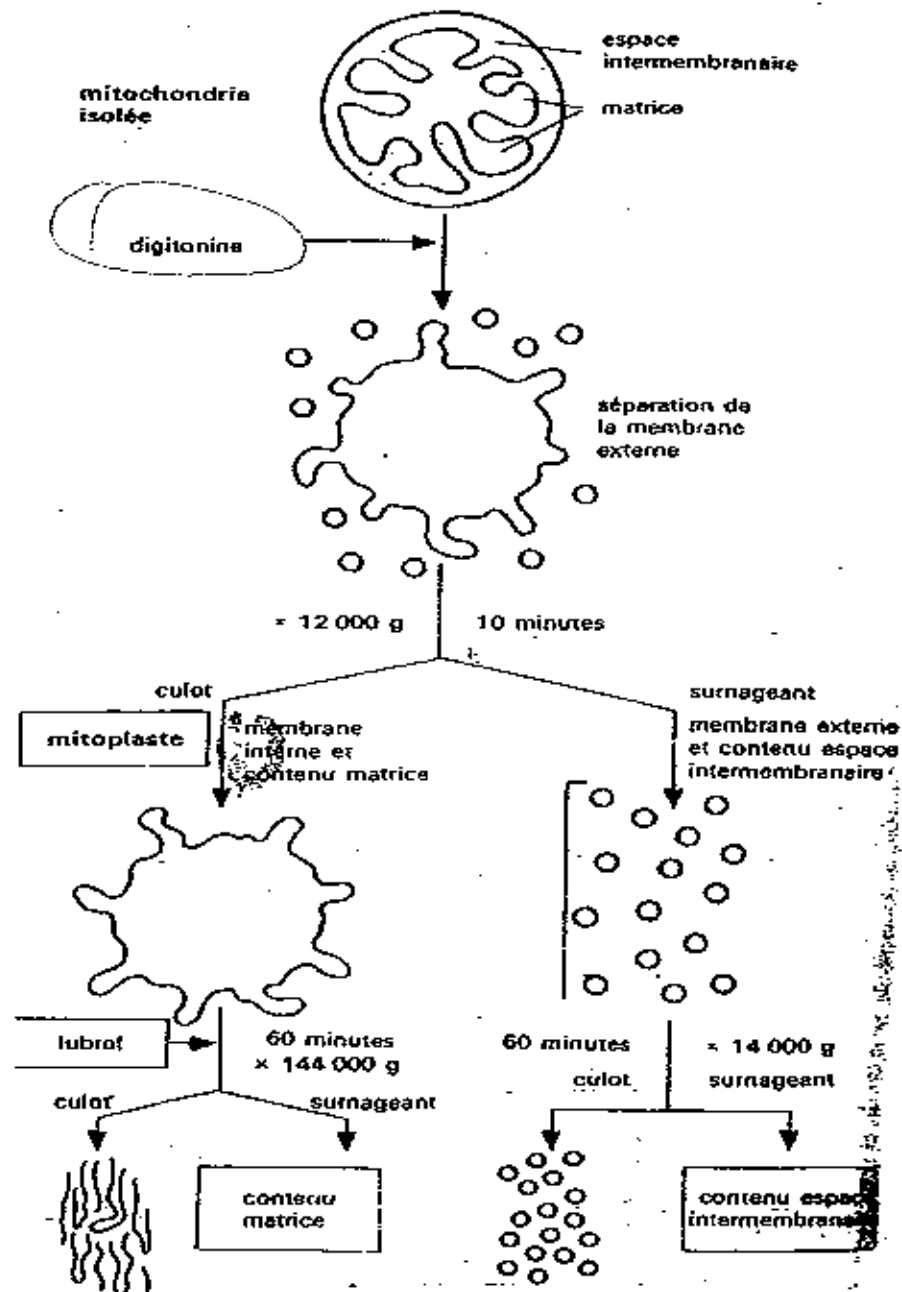


Figure 2 : Isolement des fractions mitochondriales

2.2/- Analyse chimique

1. La membrane externe : contient 40% de lipides et 60% de protéines.

- Les lipides : ce sont surtout des phospholipides insaturés, le cholestérol est en faible proportion ;
- Les protéines : la membrane externe est perméable à toutes les molécules de PM inférieur à 1000

Da grâce à une porine qui constitue un canal important. Les autres protéines de cette membrane englobent de enzymes et une chaîne de transport d'électrons. Les enzymes interviennent principalement dans le métabolisme des lipides comme l'acyl-coA-synthétase qui active les acides gras avant leur oxydation. La chaîne de transport des électrons comporte le cytochrome b5, une NADH-déshydrogénase : la NADH-cytochrome-b5-réductase.

2. La membrane interne : elle est repliée en de nombreuses crêtes qui augmentent sa surface. Elle est beaucoup plus riche en protéines que les autres membranes de la cellule (80%).

- Les lipides : il n'y a pas de cholestérol, 20% des phospholipides sont des cardiolipines, les autres sont la phosphatidylcholine et la phosphatidyléthanolamine,
- Les protéines : il existe au moins 60 protéines différentes dont les plus connues se classent en 3 groupes selon leurs rôles physiologiques :
 - Les constituants de la chaîne respiratoire et enzymes associées : ce sont des transporteurs d'électrons (NADH-déshydrogénase, coenzyme Q, cytochromes, les protéines fer-soufre) ;
 - L'ATP synthétase qui fabrique l'ATP dans la matrice : c'est un ensemble macromoléculaire complexe responsable de la phosphorylation couplée au transport des électrons. L'activité de cette enzyme est inhibée par un antibiotique, l'oligomycine. La partie catalytique de cette enzyme constitue les sphères de 90 Å de diamètre (facteur F₁) attachées à la face matricielle de la membrane interne. Le pédoncule (facteur F₀) qui relie la sphère à la membrane est le constituant responsable de la sensibilité à l'oligomycine de l'ATP synthétase ; enfin le complexe comporte une base hydrophobe intégrée à la membrane alors que la sphère et le pédoncule sont solubles dans l'eau (figure 3);

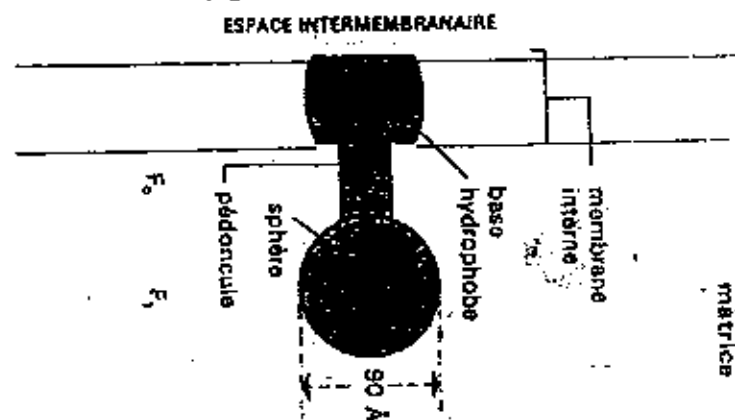


Figure 3 : schéma de l'organisation de l'ATP synthétase

- Des transporteurs spécifiques qui régulent le passage passif ou actif de métabolites entre la matrice et l'espace intermembranaire. On cite les navettes ou échangeurs comme le transporteur ADP/ATP, phosphate/OH⁻, échangeurs d'acides dicarboxyliques ou tricarboxyliques entre eux, ou échangeurs d'acides aminés. On cite également des transporteurs actifs comme l'ATPase Ca⁺⁺.
3. L'espace intermembranaire : il contient toutes les molécules que les porines de la membrane externe peuvent laisser passer. De plus, il est particulièrement riche en protons qui proviennent du fonctionnement de la chaîne respiratoire. Ces protons jouent un rôle capital dans la phosphorylation de l'ADP. L'espace intermembranaire contient aussi l'adényl-kinase qui phosphoryle l'AMP en ADP. L'ADP ainsi formé peut traverser la membrane interne et être phosphorylé en ATP par l'ATP synthétase. L'espace intermembranaire contient aussi des composants clés dans la mort cellulaire programmée ou apoptose : c'est la classe des caspases.
4. La matrice mitochondriale : elle contient :
- Des ions calcium et phosphate (le lieu de stockage le plus important de calcium) ;
 - Un équipement enzymatique très riche catalysant l'oxydation des molécules combustibles (glucidés, AG, acides aminés) en CO₂ et H₂O, ou encore celles qui interviennent dans la synthèse des protéines, la transcription et la réplication de l'ADN mt.



- Les ribosomes mitochondriaux ou mitoribosomes : ils sont différents de ceux du cytoplasme par leur constante de sédimentation, leur PM et leur ARNr. Ils sont inhibés par le chloramphénicol et synthétisent de nombreuses protéines.
- L'ADN mitochondrial : il est circulaire bicaténaire et de petite taille (environ 150 000 pnb). Il représente 1 à 5% de l'ADN cellulaire et la quantité d'informations portées par l'ADNmt est 100 000 fois inférieure à celle portée par l'ADN nucléaire. Le code génétique appliqué par la mitochondrie lors de la traduction est légèrement différent du code génétique universel (voir cours « Noyau interphasique »).

3/- Rôles physiologiques

3.1/- La respiration cellulaire : Les mitochondries sont le siège de la respiration cellulaire, au cours de laquelle l'ATP est formé par phosphorylation oxydative. Elles peuvent être considérées comme les centrales énergétiques de la cellule. Elle correspond à l'oxydation totale de composés organiques riches en énergie potentielle. Ces composés sont :

- Le pyruvate issu de l'oxydation partielle du glucose au cours de la glycolyse ou de la désamination de certains acides aminés ;
- Les acides gras ;
- Les acides aminés dont le glutamate qui est issu de la désamination d'autres AA.

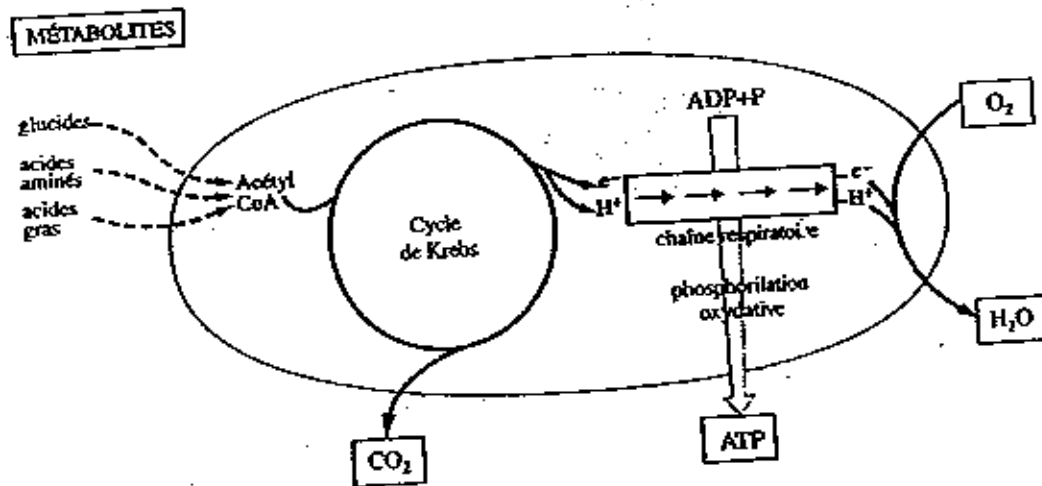


Figure 4 : Respiration cellulaire dans la mitochondrie

La glycolyse qui se déroule dans le cytosol, produit 2 molécules d'ATP, mais aussi du pyruvate, du NADH et des protons H^+ . Seul le NADH ne peut pénétrer dans la mitochondrie, mais 2 électrons et 2 protons sont acceptés par un coenzyme de la succino déshydrogénase, le FAD. Le pyruvate est converti en Acétyl CoA, qui est également obtenu par une autre voie, celle de l'oxydation, dans la matrice mitochondriale, des acides gras importés du cytosol (β -oxydation).

L'acétyl CoA subit alors une série de transformations au niveau du cycle de Krebs qui se déroule sans O_2 . 8 électrons sont formés puis transférés à 3 NAD^+ et 1FAD, puis vont rejoindre la chaîne de transport des électrons.

Les électrons sont transférés à l'oxygène par une série d'étapes successives médiées par 4 complexes enzymatiques qui constituent la chaîne respiratoire. Tous sont localisés sur la membrane mitochondriale interne (figure 5).

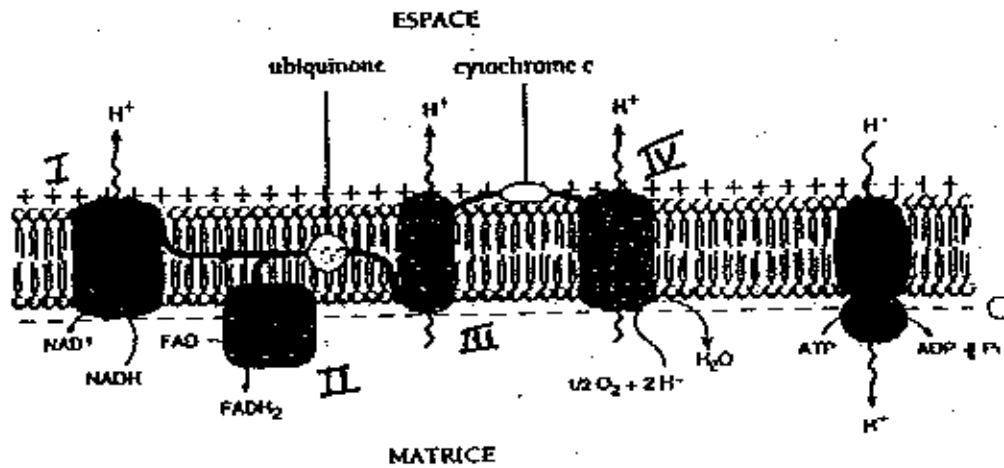


Figure 5 : Transfert d'électrons dans la membrane interne et phosphorylation de l'ADP en ATP

Le complexe I ou NADH oxydase et le complexe II ou succinate déshydrogénase, transfèrent les électrons à l'ubiquinone puis au complexe III ou ubiquinol cytochrome C oxydoréductase. Les électrons rejoignent ensuite le complexe IV ou cytochrome C oxydase, par l'intermédiaire du cytochrome C, puis sont transférés à l'oxygène, dernier accepteur, avec production d'eau.

Les protons, produits à différentes étapes, sont véhiculés dans l'espace intermembranaire. La différence de concentration en H⁺ entre les 2 faces de la membrane interne, crée alors un gradient électrochimique, ou force protonotrice. Le flux des protons retournant de l'espace intermembranaire par le pédoncule de l'ATP synthétase, est utilisé par elle comme source d'énergie pour phosphoryler l'ADP en ATP.

Ce couplage entre les réactions d'oxydoréduction et la phosphorylation par l'ATP synthétase est appelé **phosphorylation oxydative**.

L'ensemble cycle de Krebs et oxydations phosphorylantes produisent au maximum 36 ATP (figure 6)

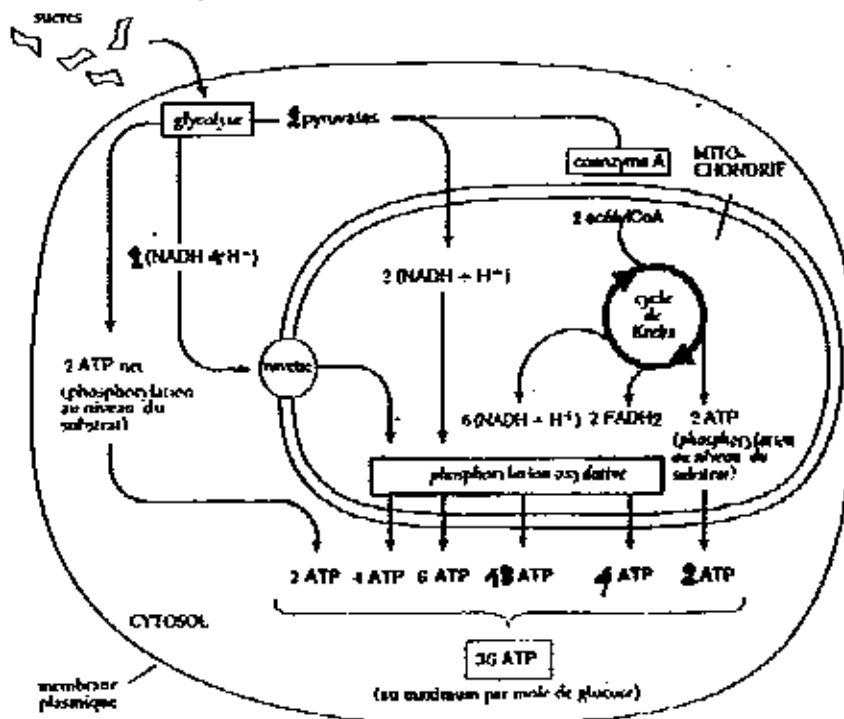


Figure 6 : Bilan de la production d'ATP / Glucose dans la mitochondrie

3.2/- Synthèse des hormones stéroïdes : le cholestérol est importé dans la matrice mitochondriale grâce à des perméases. Il est alors hydroxylé en prégnenolone qui passe dans le cytosol puis rejoint le REL. Le REL transforme le prégnenolone en œstrogènes, progestérone, androgènes qui seront exportés dans le milieu extracellulaire.

4/- Biogenèse des mitochondries

Le renouvellement des mitochondries se fait par une division qui comprend 2 événements principaux :

1. La réplication de l'ADNmt qui aboutit à la formation d'une centaine de copies ;
2. La croissance d'une crête qui partage la mitochondrie en 2 mitochondries identiques.

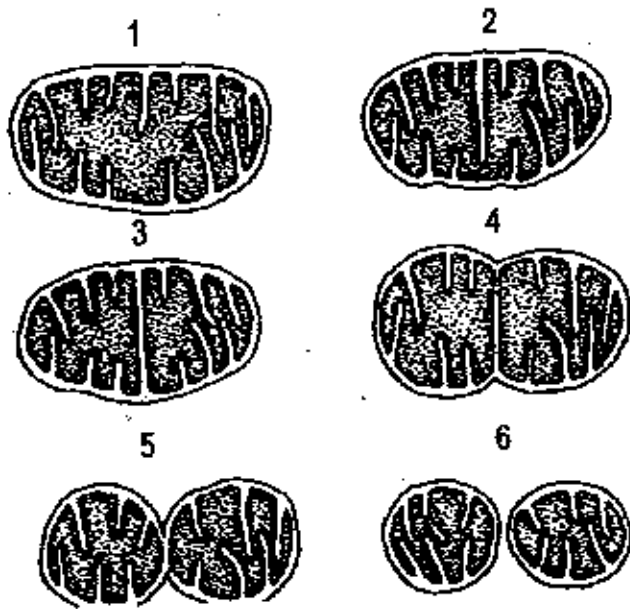


Figure 7 : Division d'une mitochondrie

Complément du cours de cytologie :

I- Les maladies lysosomales : sont généralement dues à :

les atteintes de la membrane lysosomale :

destruction par un agent pathogène : la membrane est détruite par des facteurs très divers (choc traumatique, toxique, substances polyanioniques, toxines virus, métaux/ silice, zinc, ...). On citera pour exemple :

- Les pneumoconioses : affections pulmonaires, provoquées par inhalation de poussières de charbon, de silice, de zinc ... ce sont donc des maladies fréquentes des mineurs.

elles se caractérisent par des lésions pulmonaires. Le mécanisme cellulaire est le suivant : les macrophages alvéolaires phagocytent ces particules. Il se forme des vacuoles de phagocytose dans lesquelles les lysosomes viennent déverser leur enzymes. Or, la paroi des lysosomes se rompt sous l'influence de la substance qui y est retenue. Les macrophages meurent et libèrent leurs enzymes dans les alvéoles pulmonaires.

- Les streptococcies : responsables de nombreuses maladies infectieuses. Ils possèdent la particularité de lyser les membranes des lysosomes, ce qui entraîne la mort de la cellule par libération des enzymes. La cellule morte est à son tour, dans l'organisme, les agents pathogènes.

les atteintes génétiques : maladie de Chadiak-Streinbrink-Higashi.

Certains gènes sont responsables de la synthèse des membranes lysosomales. Leur contenu enzymatique est normal alors que les membranes ont tendance à fusionner entre elles ce qui provoque la formation de lysosomes anormaux. La perméabilité des membranes est anormalement augmentée.

Cette maladie se traduit, sur le plan clinique, par une baisse de la résistance aux infections.

les maladies de surcharge : l'absence de certaines enzymes provoque une surcharge. Cette absence peut être héréditaire ou acquise.

- La maladie de pompe : l' α -glucosidase acide est une hydrolase responsable de la dégradation du glycogène. En son absence, le glycogène s'accumule dans les lysosomes qui deviennent volumineux. Cette maladie porte le nom de glycogénose II cardiomyoculaire.

- Les thésaurismoses acquises : quand les lysosomes n'ont pas le temps d'hydrolyser les substrats dans le néphron, la cellule rénale dégénère.

II- Les maladies péroxysomales : 17 maladies génétiques péroxysomales sont connues chez l'homme et se traduisent par une atteinte du système nerveux.

- Les maladies du groupe A : sont la conséquence de l'absence de nombreuses enzymes péroxysomales. Ce déficit provoque une accumulation des acides phytiques, pristaniques, des acides gras à chaînes longues, des fasmalogènes, ...

- Les maladies du groupe B : absence de l'alkyl-DHAP synthase et de la phytanique acide oxydase. Dans le cas de ces maladies, on observe une accumulation de l'acide phytanique mais pas d'acides gras à longues chaînes.

- Les maladies du groupe C : dépendent d'un déficit d'une seule enzyme péroxysomale. L'adrénoleucodystrophie est liée au chromosome X, caractérisée biochimiquement par une accumulation des acides gras à très longue chaîne dans la substance blanche du système nerveux, les fibroblastes et le plasma sanguin. Cette affection est liée à l'absence de la VLCFA-CoA synthase.

III- Les maladies mitochondriales : elles sont associées soit à des mutations du génome soit à un mauvais fonctionnement mitochondrial en rapport avec des modifications de leur environnement.

-Baisse de production d'énergie : dans les neurones, la baisse de la production d'énergie crée une dépolarisation neuronale partielle, suivie d'une activation des récepteurs des acides aminés excitatoires, induite par l'augmentation de la concentration ambiante de glutamate.

Le dysfonctionnement mitochondrial déclenche aussi une augmentation du calcium, qui est libéré à partir des mitochondries (le réservoir le plus important de calcium) et du RE. De plus, l'augmentation du calcium intracellulaire entraîne l'augmentation de la production des radicaux libres et une augmentation de l'oxyde d'azote synthase.

-Mutation des gènes de l'ADNmt : EX : l'ataxie de Friedreich se caractérise par incoordination des mouvements, une myasthénie (faiblesse musculaire) et une hypertrophie cardiaque. Elle est due à l'absence ou la mutation d'un gène qui code la frataxine, une protéine de la membrane externe de la mitochondrie. Cette protéine empêche la pénétration du fer dans la matrice mitochondriale. L'accumulation de fer, agent oxydant, induit la formation de radicaux libres dans la matrice, toxiques pour la chaîne respiratoire. La production d'énergie devient insuffisante pour le fonctionnement normal des organes comme le cerveau, les muscles cardiaque et squelettiques.