

Chapitre 2 :  
**Les mitochondries :**  
**Description structurale et fonctionnelle**

Dr. Walid RACHIDI

# Plan du cours

- **Historique**
- **Généralités sur les mitochondries**
  - ✓ Morphologie
  - ✓ Localisation
- **Caractéristiques de la double membrane**
- **Fonctions des mitochondries**
  - ✓ Production d'énergie
  - ✓ Autres fonctions
- **Génome de la mitochondrie**
- **Origine des mitochondries**
- **Maladies d'origine mitochondriale**

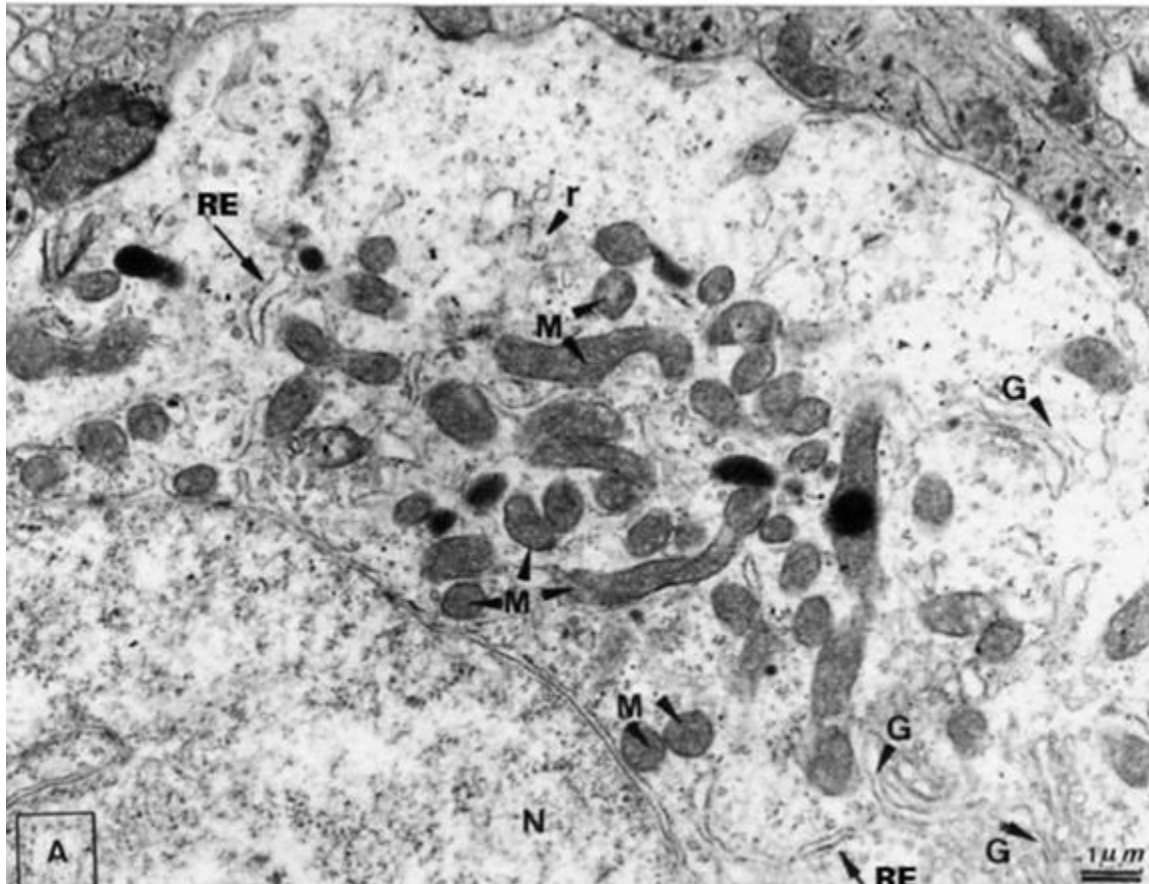
# Historique

- **1890 Altman** : découvre dans les cellules des granules très semblables en dimensions et aspects à des bactéries. Il leur donne le nom de bioblastes
- **1932 Bensley**: isole les mitochondries à partir du foie de cobaye
- **1952-1953 Palade et Sjostrand**: décrivent l'organisation générale des mitochondries
- **1964-1965 Schatz/Nass** : mettent en évidence l'ADN mitochondrial
- **1996 Liu et al.** : décrivent le rôle des mitochondries dans l'apoptose

# Caractéristiques générales

- o Organites cytoplasmiques à double membrane
- o Uniquement chez les eucaryotes
- o Dans toutes les types cellulaires, sauf les globules rouges
- o Chaque cellule contient 1000 à 3000 mitochondries selon les types cellulaires.
- o Production énergétique de la cellule
- o Possèdent son propre génome
- o Se déplacent grâce aux interactions avec le cytosquelette

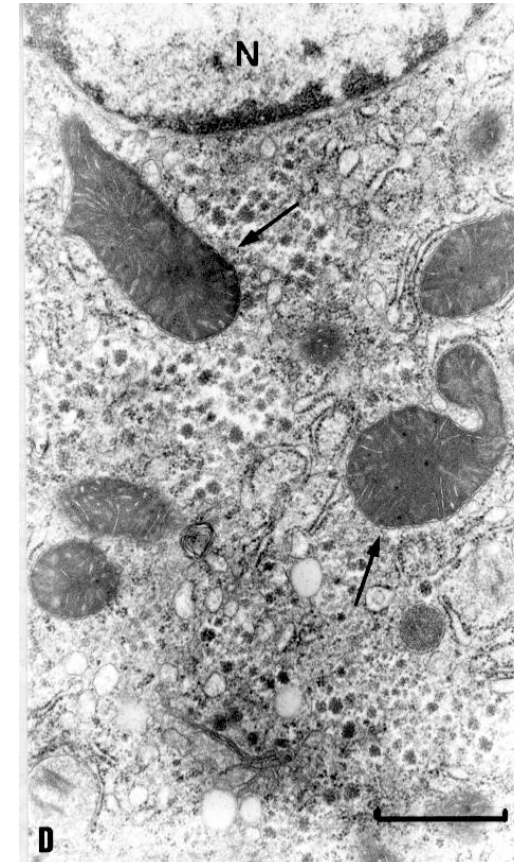
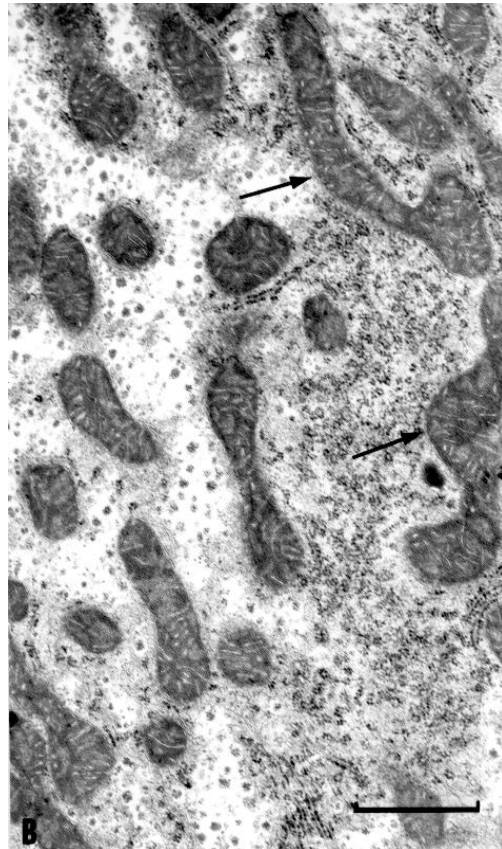
# Aspect morphologique en microscopie optique



- Forme **variable**
- Globulaire
- Filamenteux
- Taille et forme varient en fonction du type cellulaire

Cliché de JC  
Beauvillain, Inserm  
U422, Lille

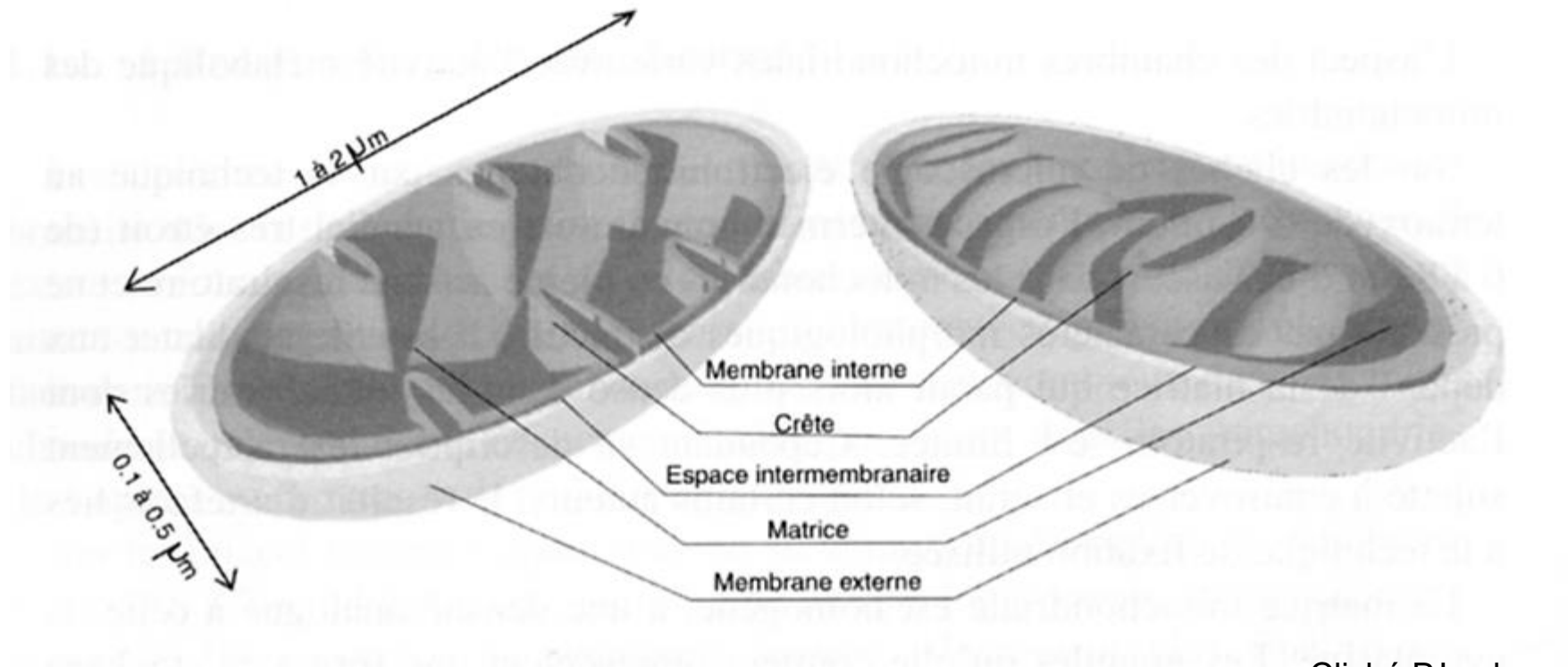
# Mitochondries anormales de foie alcoolique (souris)



# deux modèles ...

MODELE DE PALADE

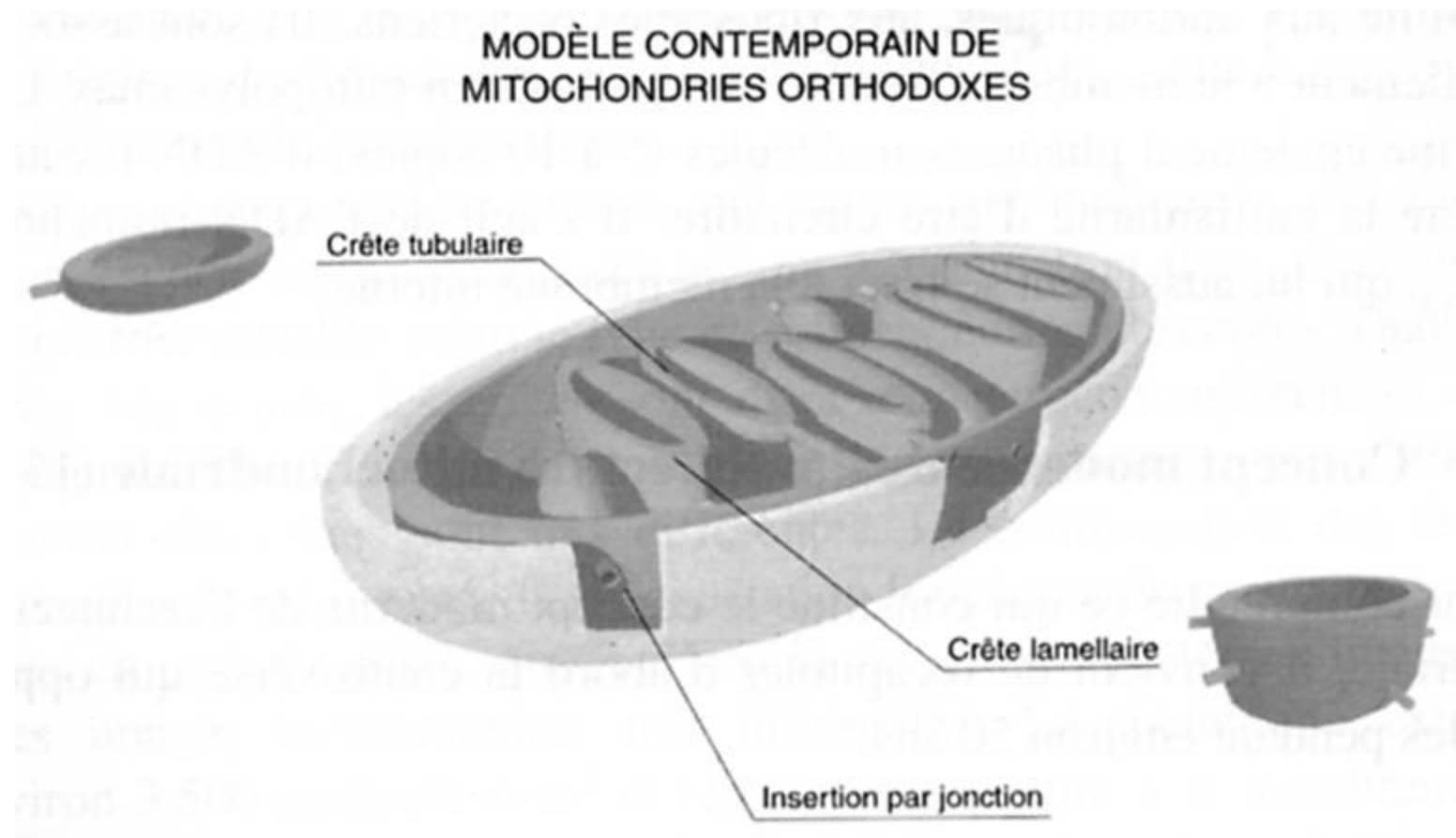
MODELE DE SJOSTRAND



Cliché P.Leclercq



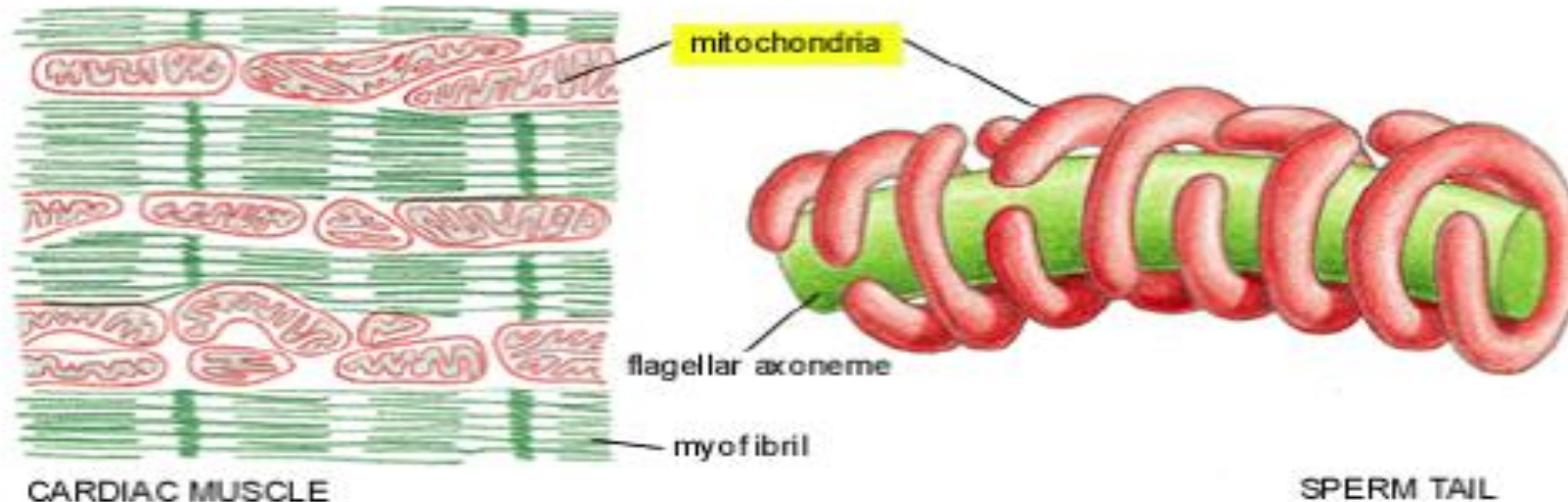
# en réalité ...



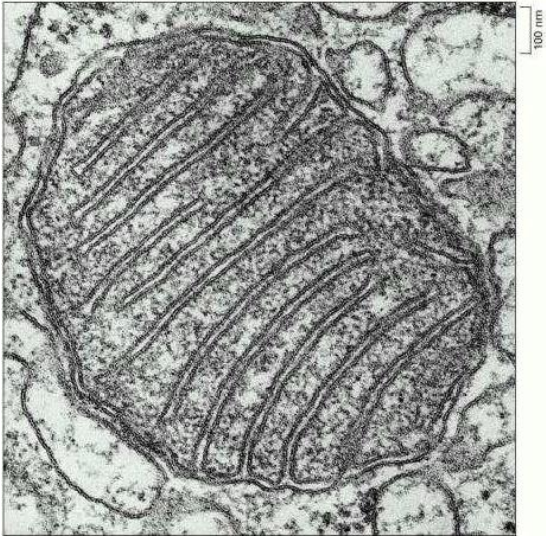


# Localisation

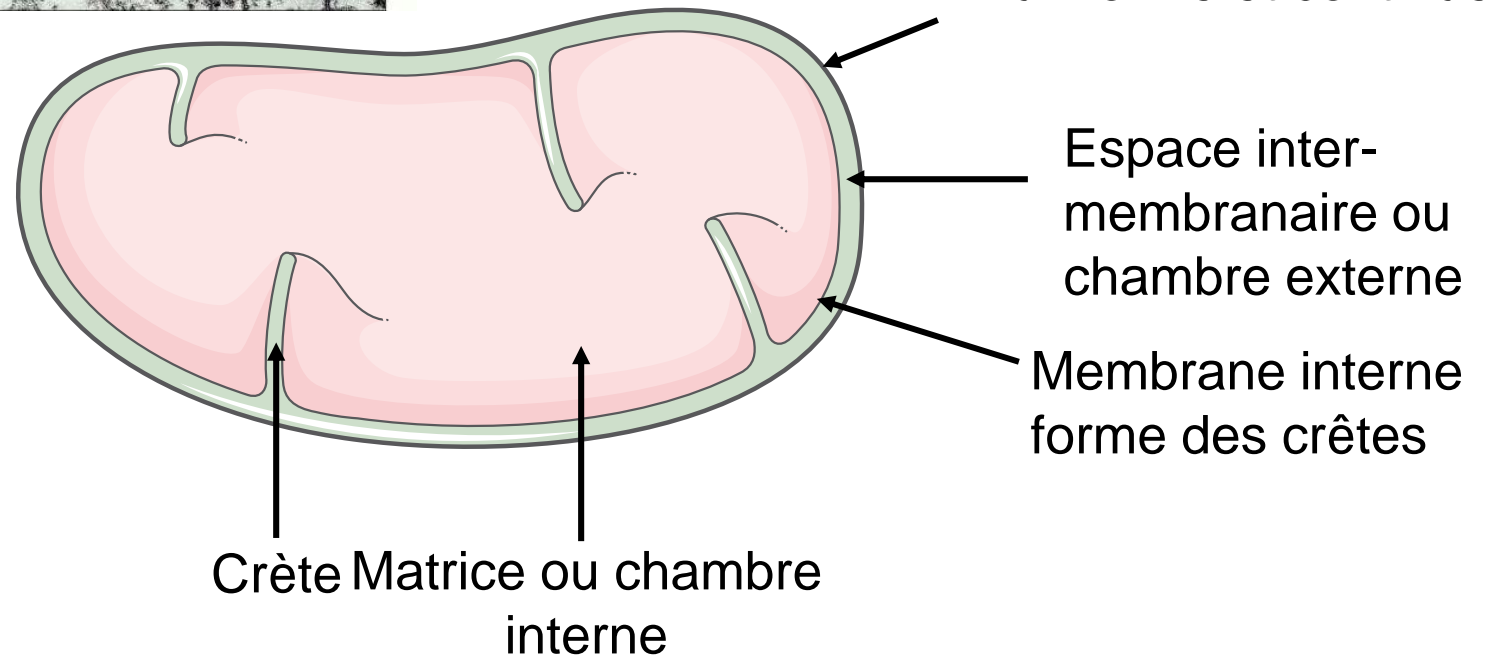
- o Différente en fonction du type cellulaire
- o Correspond aux zones de haute consommation énergétique



# Structure en microscopie électronique



De façon très schématique ...

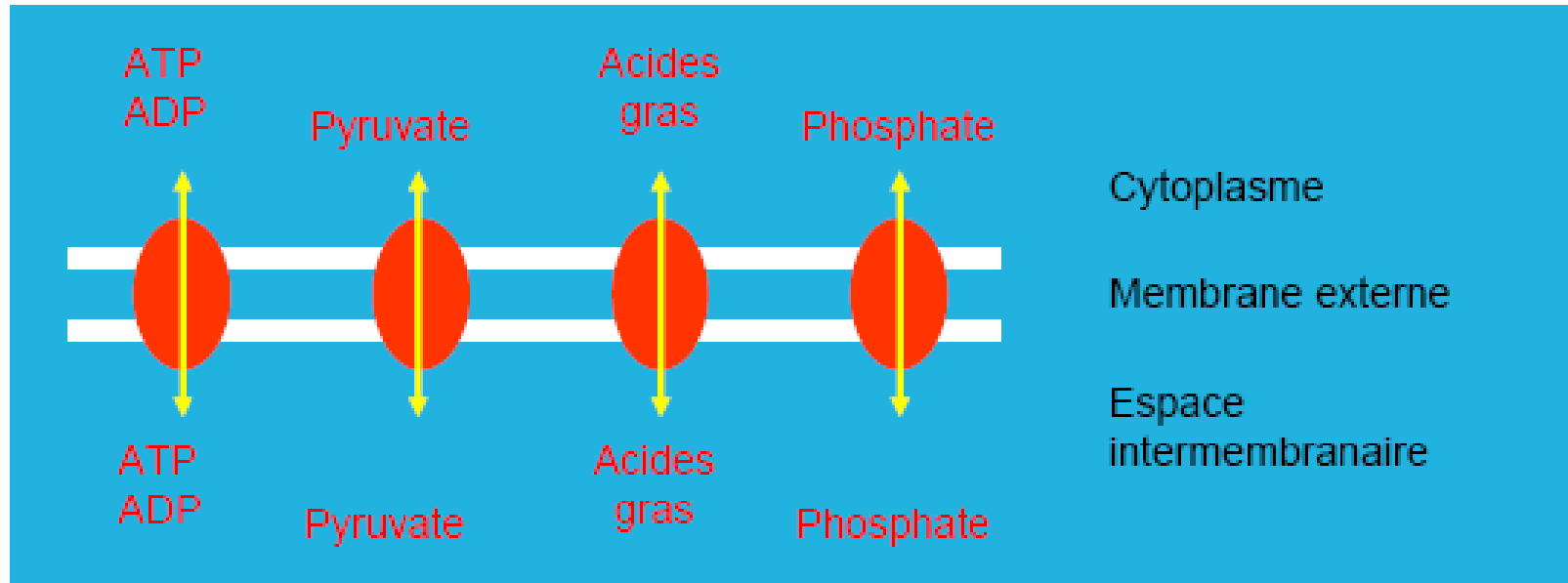


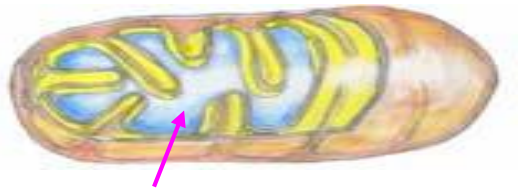


## Membrane externe

- o C'est une **bicouche lipidique** de 5 à 7nm d'épaisseur
- o Composition proche de celle de la membrane plasmique
- o Contient plus des protéines **50 à 60 % de protéines et 50 à 40 % de lipides**
- o Riche en **porines** : pores volumineux d'un diamètre de 2 à 3 nm
- o Perméable aux ions et molécules de masse moléculaire inférieure à 10 KDa

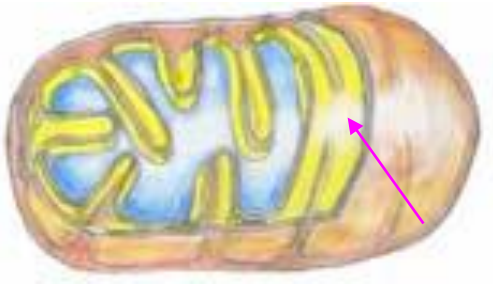
# Passage **passif** des petites molécules par la porine de la membrane **externe**





## Espace inter-membranaire

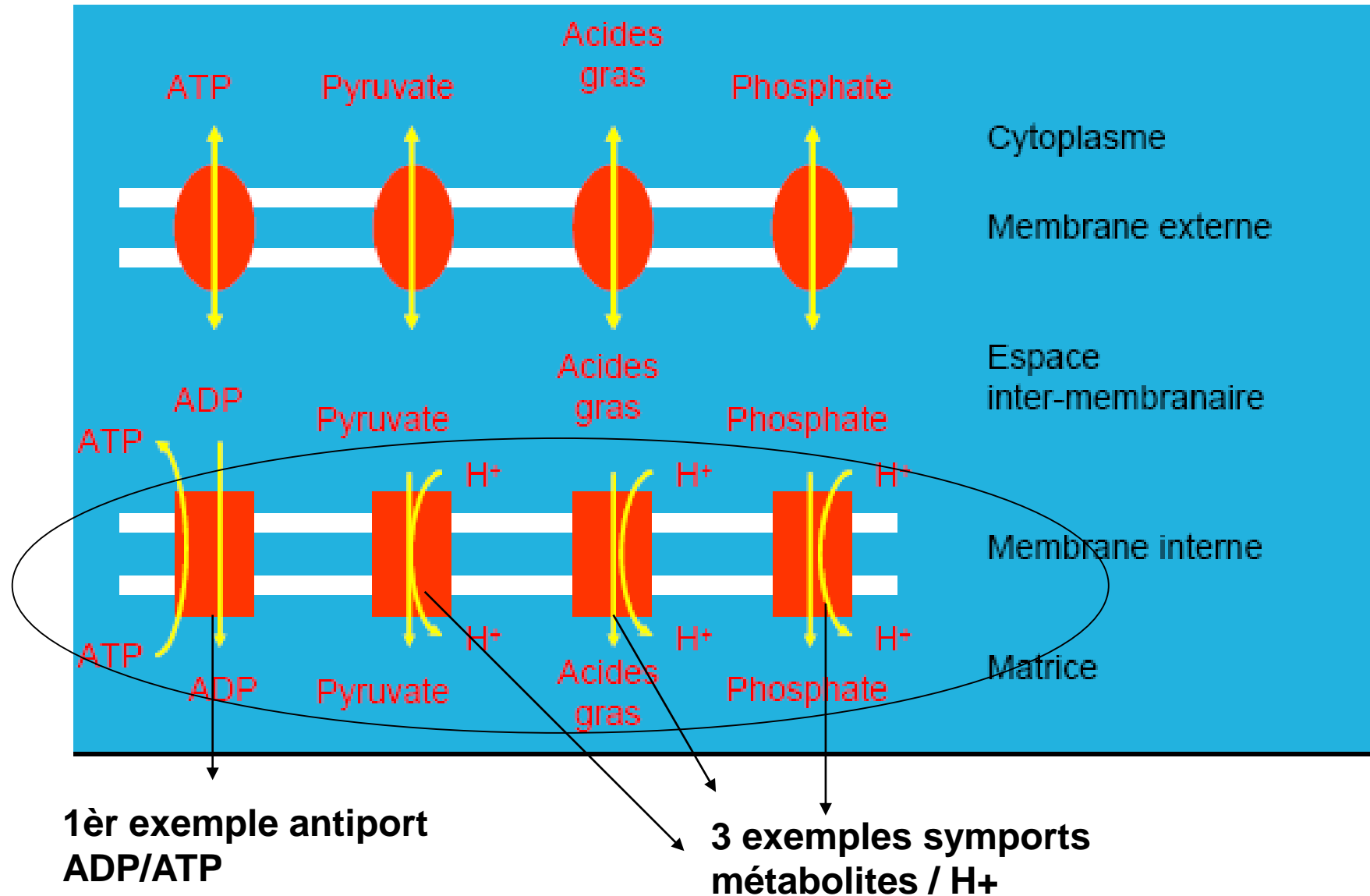
- c'est un espace d'une épaisseur de 4 à 7 nm dense
- il contient :
  - Des protons  $H^+$  : rôle dans la phosphorylation
  - Des molécules de cytochrome c : rôle dans l'apoptose
  - Des molécules inférieure à 10 KDa



# Membrane interne

- C'est une bicouche lipidique de 5 à 6 nm
- Organisation très différente de celle de la membrane externe
- 80 % des protéines et 20 % des lipides
- Riche en cardiolipine (diphosphatidylglycérol)
- Présente des replis complexes appelés crêtes mitochondriales projetés dans la matrice.
- Riche en transporteurs et complexes protéiques enzymatique
- Faible fluidité (passage actif)

## Passage **actif** des petites molécules à travers la membrane **interne**



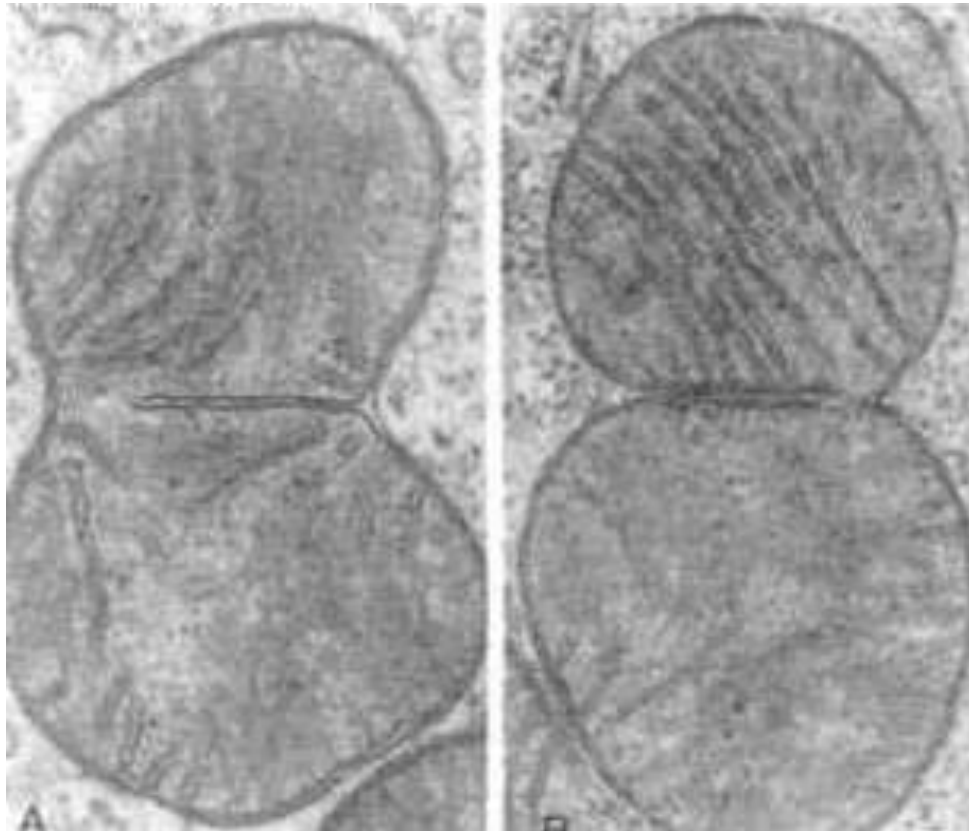




## Matrice mitochondriale

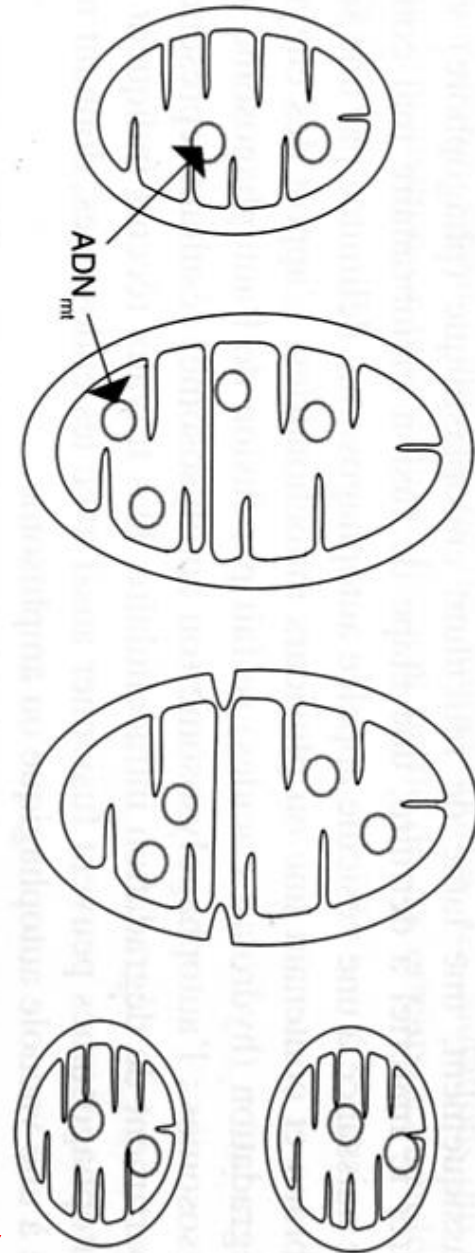
- o Finement granuleuse
- o Contient
  - o Mitoribosomes qui ressemblent aux ribosomes bactériens
  - o ADN circulaire (ADNmt)
  - o ARN messenger et ARN de transfert
  - o Granulations denses et irrégulières
  - o Nombreux systèmes enzymatiques
    - les enzymes établissant une oxydation du pyruvate
    - les enzymes -oxydant des acides gras
    - les enzymes appartenant au cycle citrique (au cycle de Krebs)

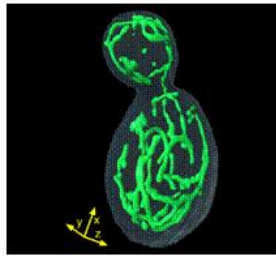
## LA DIVISION MITOCHONDRIALE



**$\frac{1}{2}$  vie d'une mitochondrie = 6 à 10 j**

**1 mn**



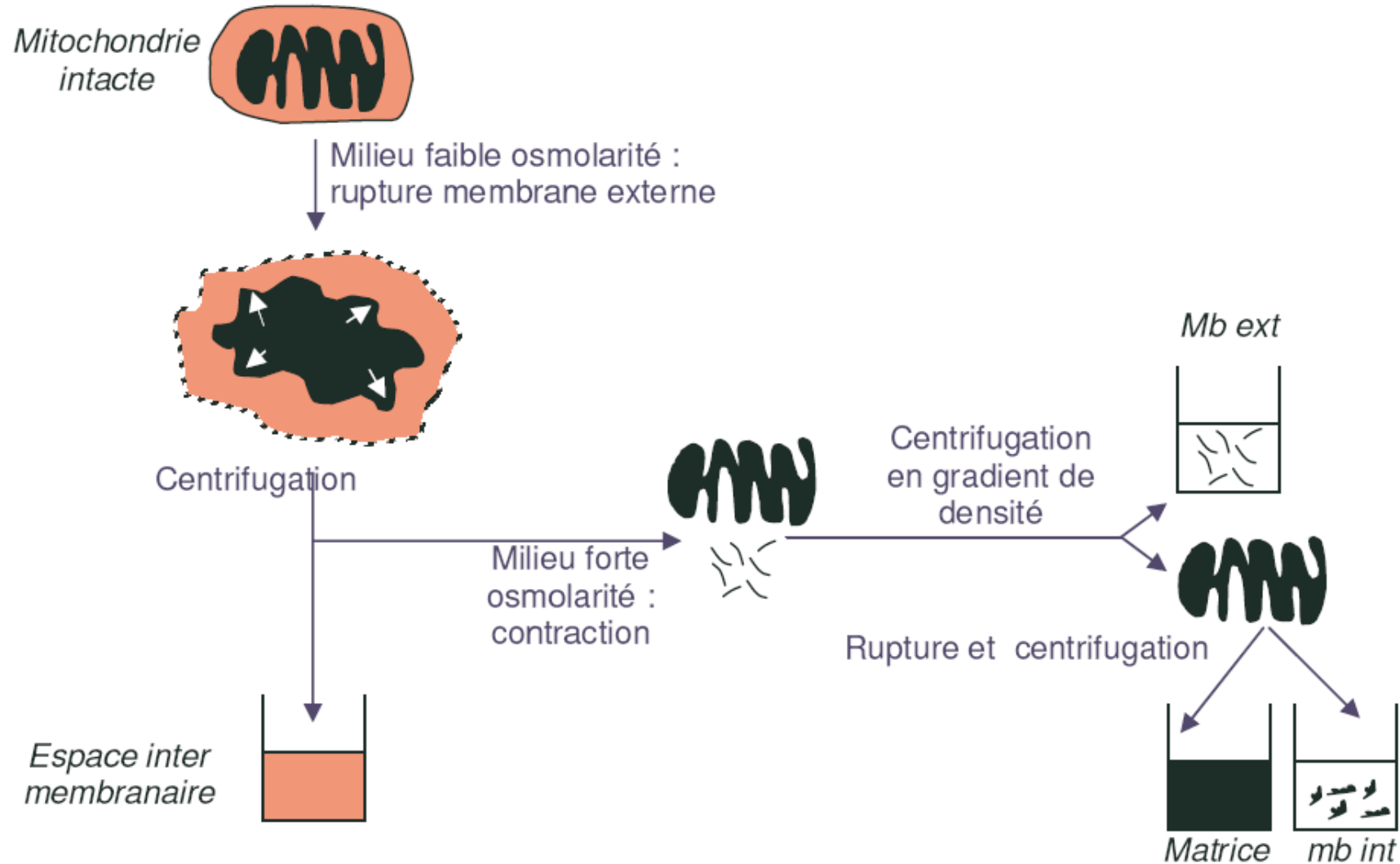


Mitochondrial network of a live budding yeast recorded with a 4Pi microscope. See: A. Egner, S. Jakobs, and S. W. Hell (2002), PNAS 99, 3370-3375.

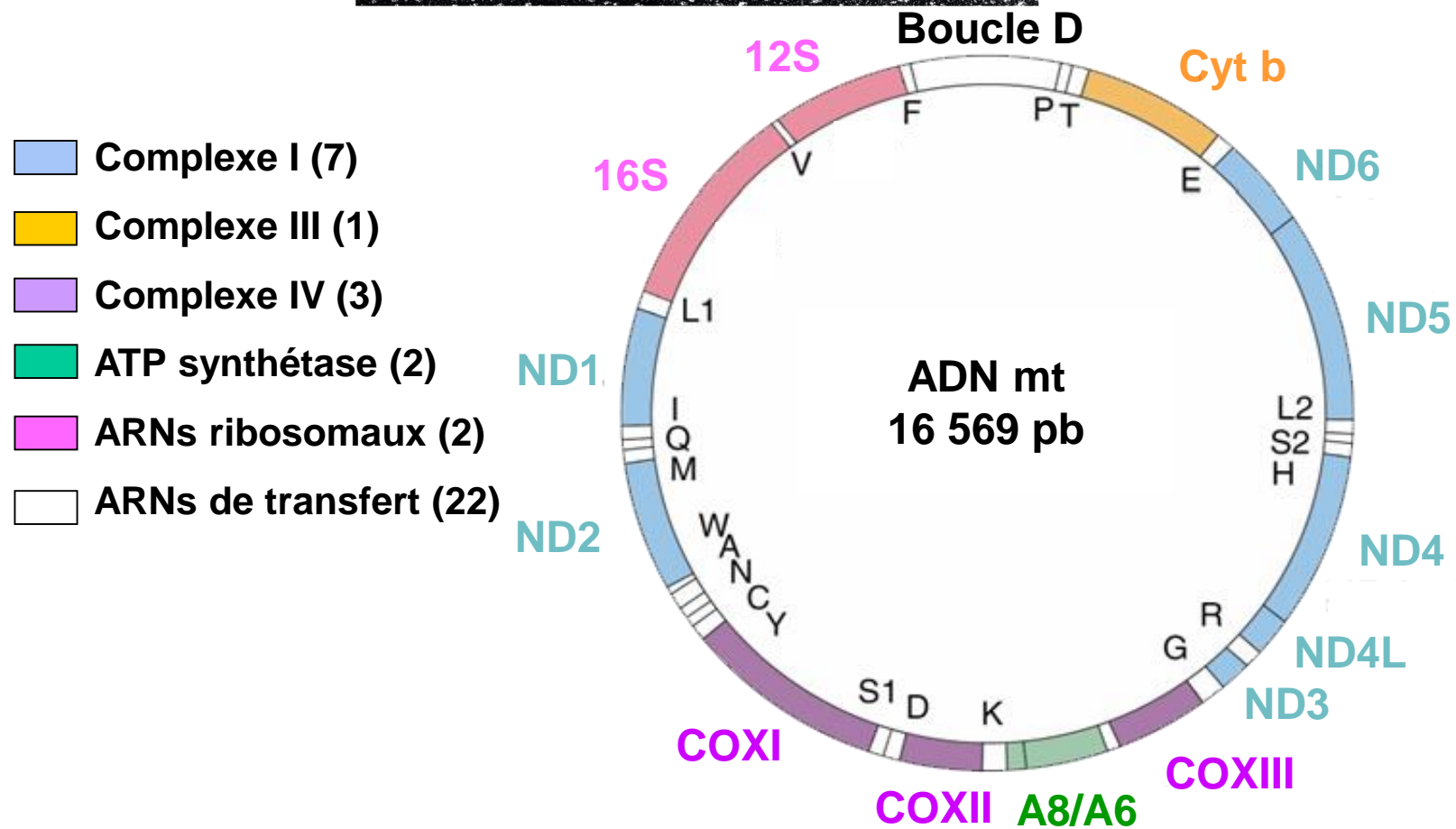
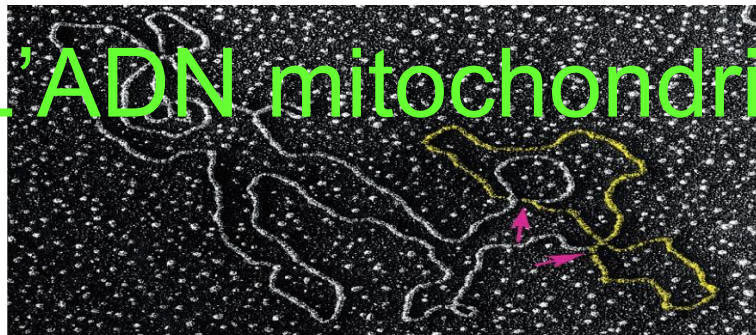
## La fusion mitochondriale

- o Fusion en mitochondries plus grandes ou en structures plus ramifiées
- o Participe à la restauration et la réparation des mitochondries
- o Mécanismes complexes et mal compris

# Fractionnement des mitochondries



# L'ADN mitochondrial



- o Circulaire, bicaténaire, 16 569 pb
- o 5 à 10 copies par mitochondrie (donc environ 5000 copies par cellule). **Phénomène d'hétéroplasmie.**
- o 1% de l'ADN cellulaire total
- o Gènes contigus, pas d'introns
- o **Systèmes de réparation présents mais incomplets**
- o Possède un code génétique différent de celui de l'ADN nucléaire
- o Transmission maternelle
- o Code 37 gènes (information 100 000 fois inférieur quantitativement aux informations de l'ADN nucléaires)

# Importation des protéines dans les mitochondries

- o La majorité des protéines mitochondriales proviennent du cytoplasme  $\cong$  500 protéines
- o Il existe un système d'import protéique avec un adressage précis (séquence d'adressage, pore de translocation)

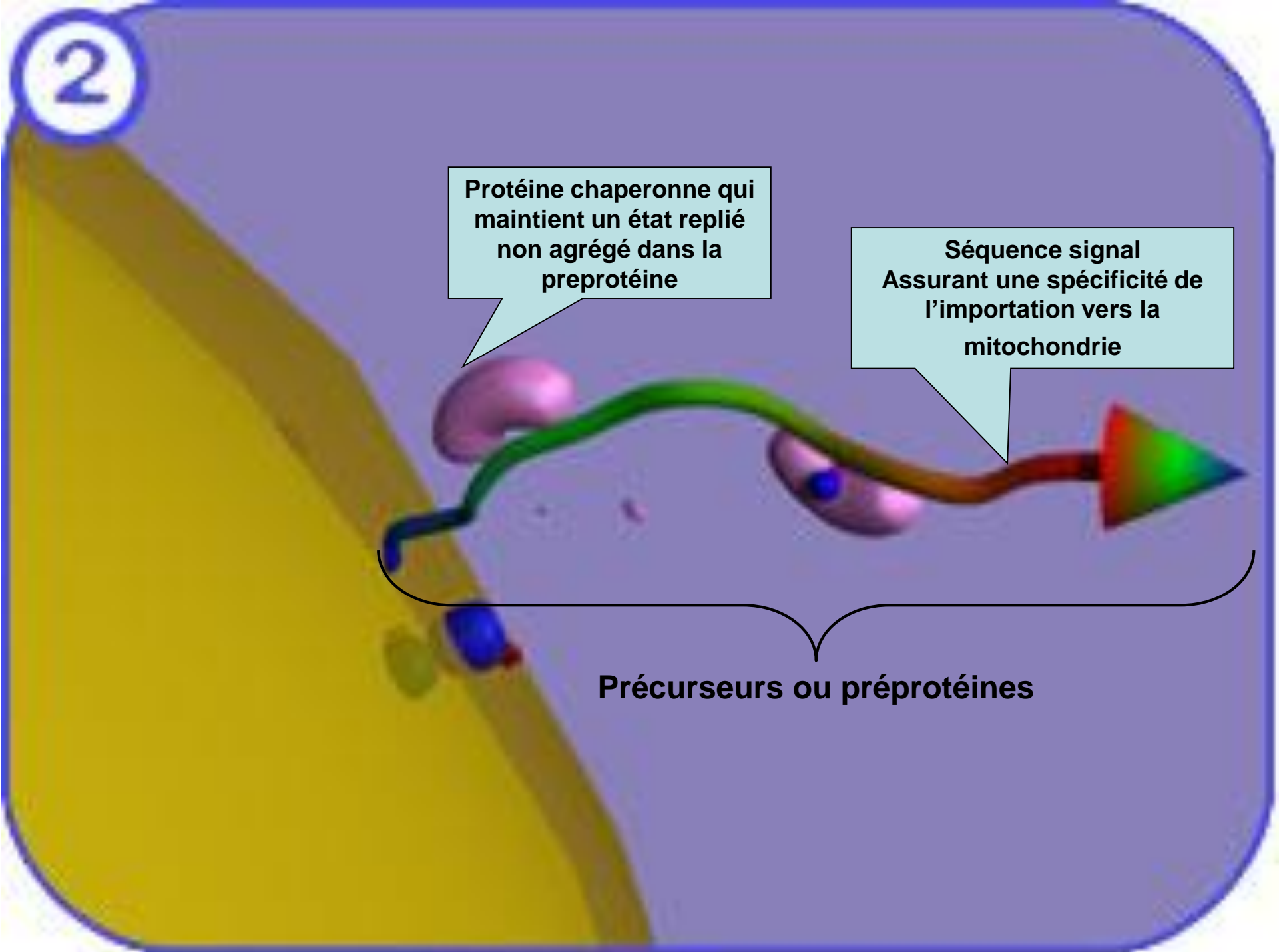


2

Protéine chaperonne qui  
maintient un état replié  
non agrégé dans la  
preprotéine

Séquence signal  
Assurant une spécificité de  
l'importation vers la  
mitochondrie

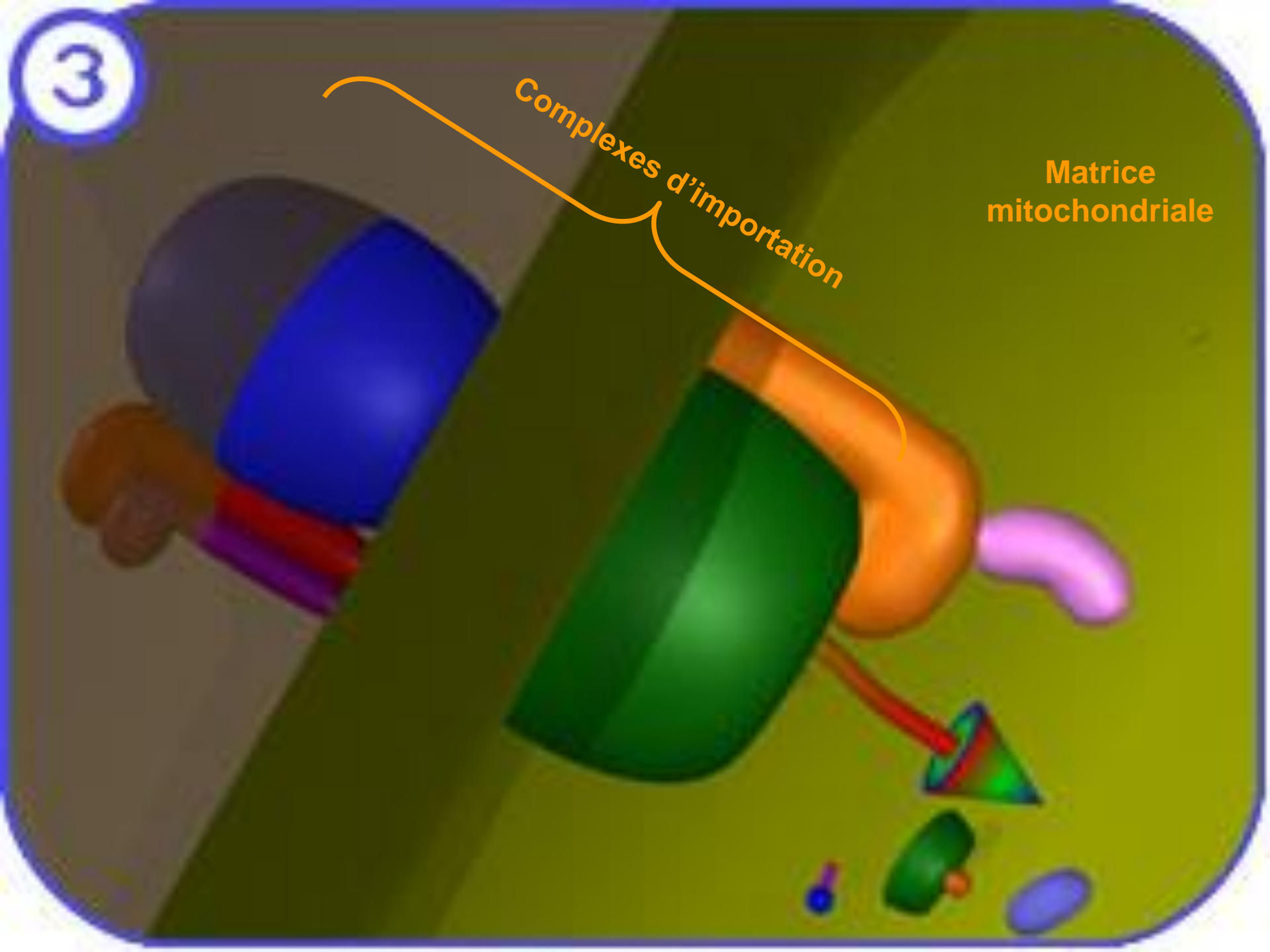
Précurseurs ou préprotéines



3

Complexes d'importation

Matrice  
mitochondriale

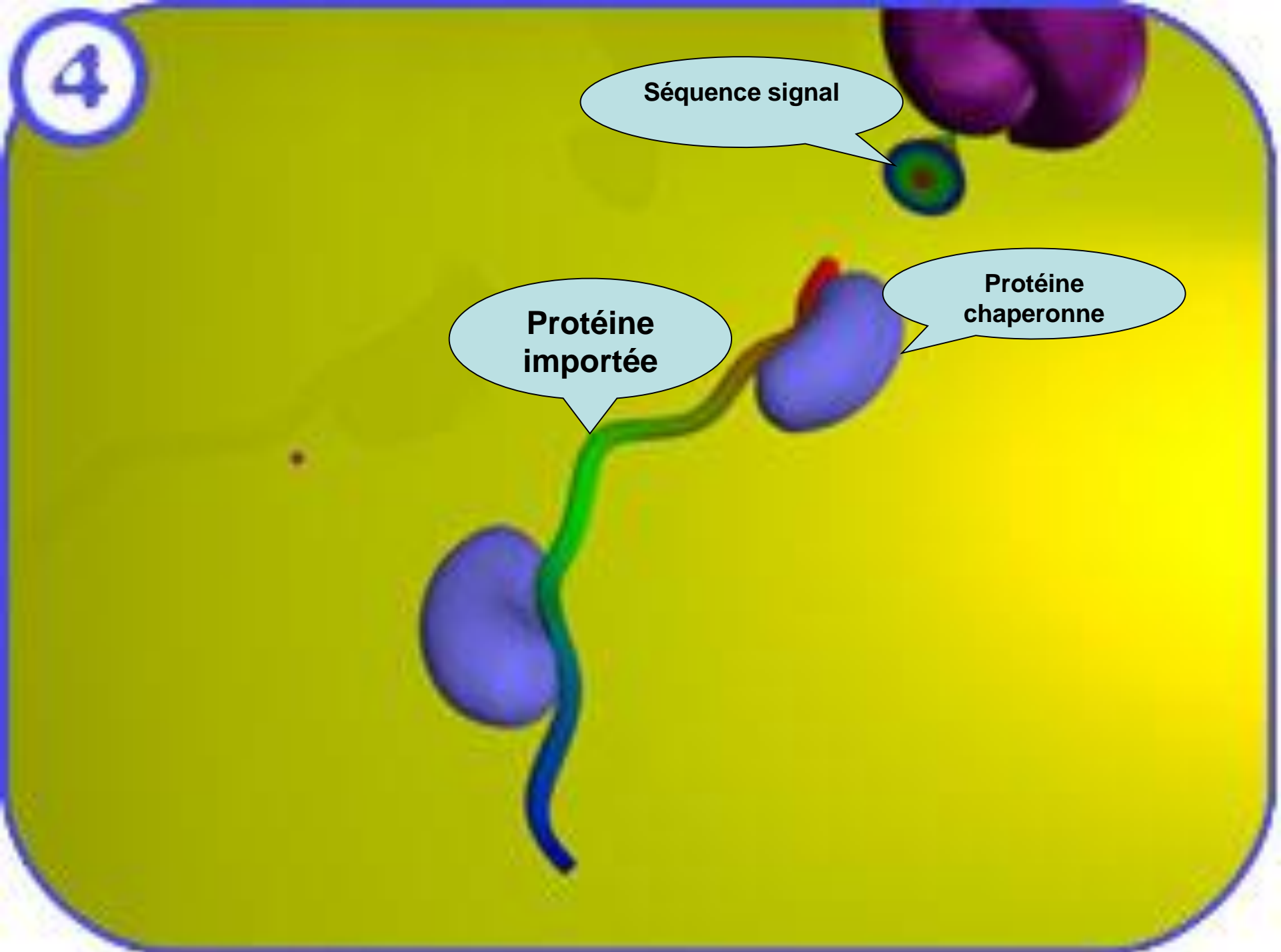


4

Séquence signal

Protéine  
importée

Protéine  
chaperonne



5

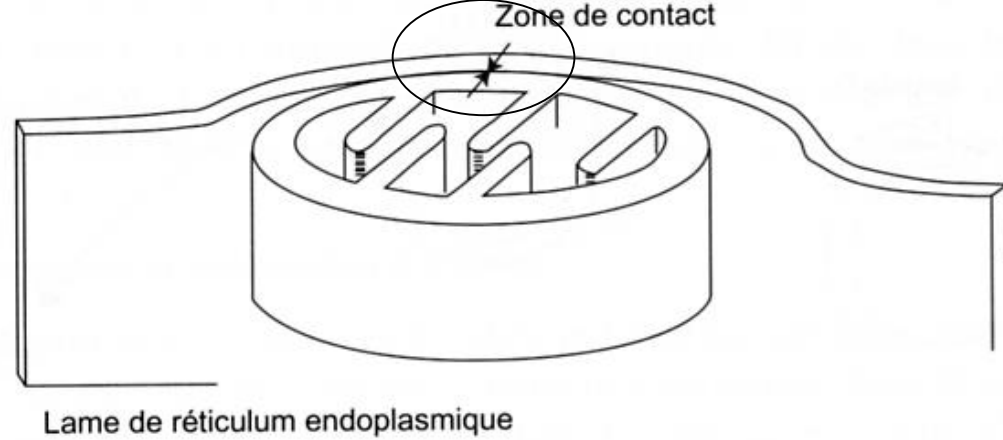
Protéine  
mitochondriale  
importée



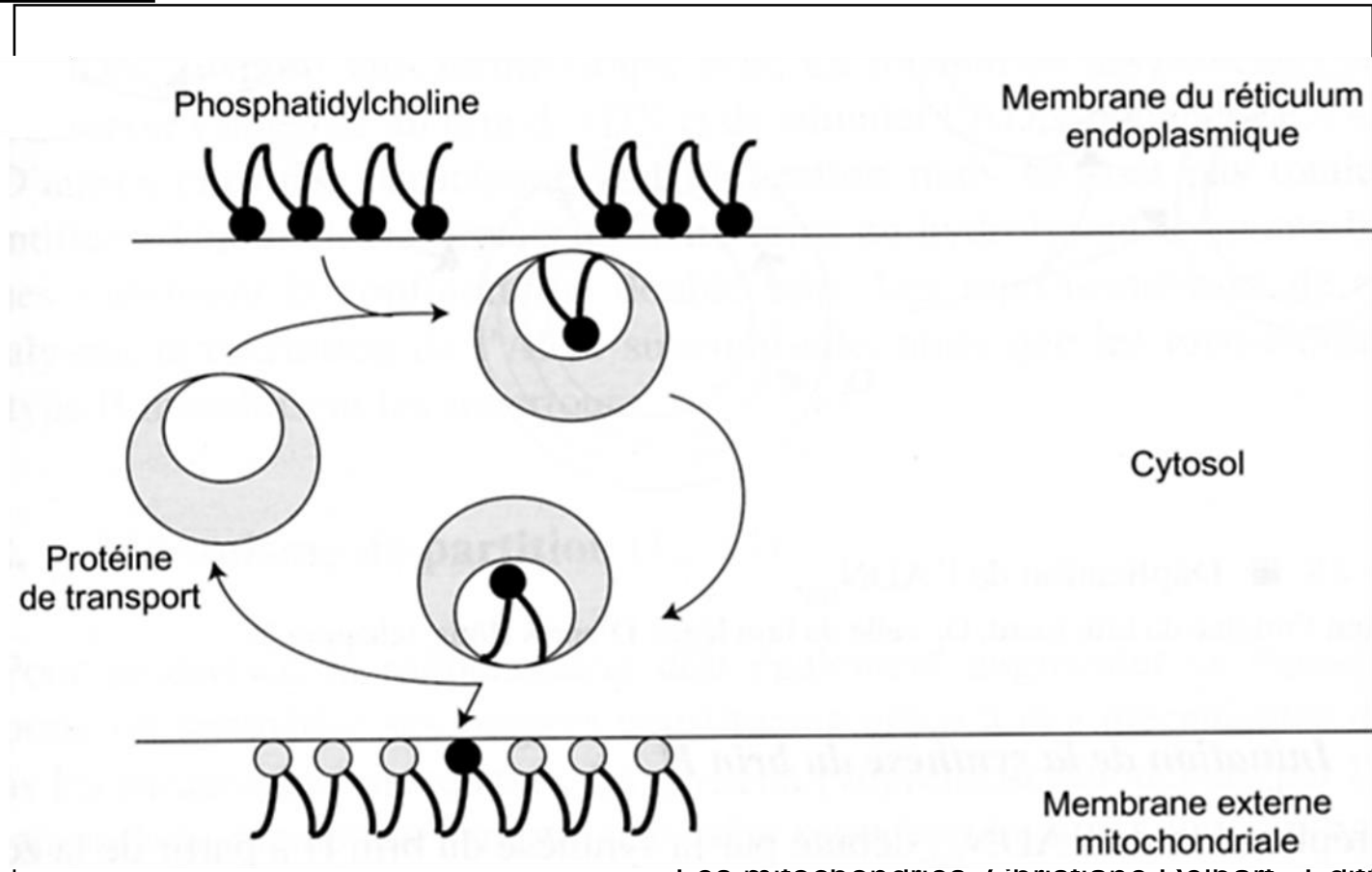
# Importation des lipides

- o Existe mais mécanismes mal connus
- o Navette ou échange direct entre RE et mitochondrie mais pas de transport vésiculaire

## Hypothèse 1 :



## Hypothèse 2 :



# Généralités sur les mitochondries

## Que faut il retenir?

- o Connaître les caractéristiques des mitochondries et de l'ADNmt
- o Avoir compris le renouvellement des mitochondries (division, synthèses et imports)

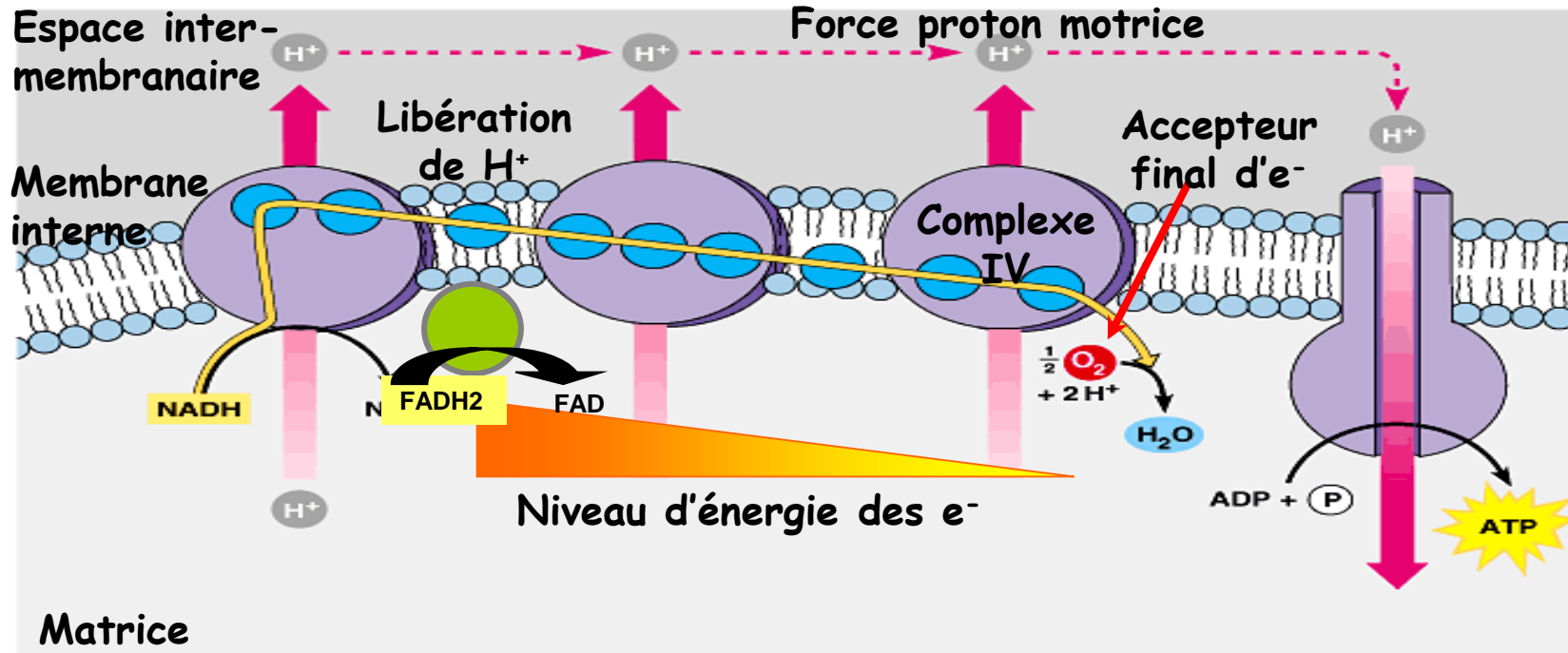


# Fonctions des mitochondries

1. Respiration cellulaire
2. Fonctions de synthèses
3. Thermogenèse
4. Régulation calcique
5. Mitochondrie et vieillissement

1. La chaîne respiratoire  
mitochondriale  
ou  
La phosphorylation oxydative





- Ensemble de 5 complexes protéiques dans la membrane interne de la mitochondrie
- Des  $e^-$  capturés à partir de molécules donneuses (NADH,  $H^+$  et FADH<sub>2</sub>) vont circuler à travers ces complexes (réactions d'oxydo-réduction) et générer de l'énergie (force électro-motrice).
- L'énergie générée va activer des pompes à  $H^+$  qui vont générer un gradient de  $H^+$  (force proton-motrice)
- Ce gradient de  $H^+$  sera utilisé pour produire de l'ATP
- Processus associé à la consommation d' $O_2$  et production d' $H_2O$

ESPACE INTER  
MEMBRANAIRE

Complexe I

NADH reductase

Complexe III :

ubiquinol/cytochrome c  
reductase

Complexe IV :

cytochrome c  
oxydase

ATP synthase.

Complexe II :

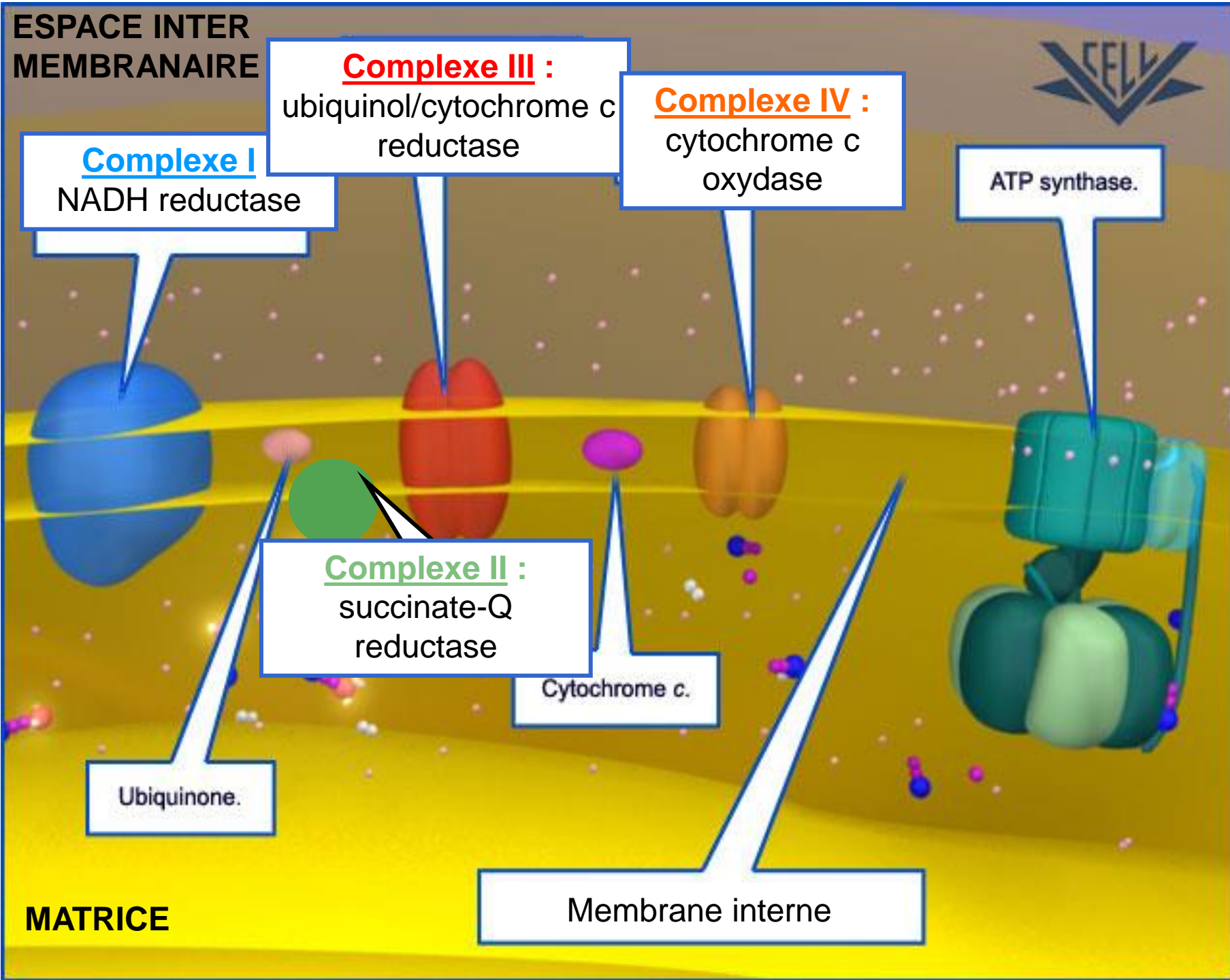
succinate-Q  
reductase

Cytochrome c.

Ubiquinone.

MATRICE

Membrane interne



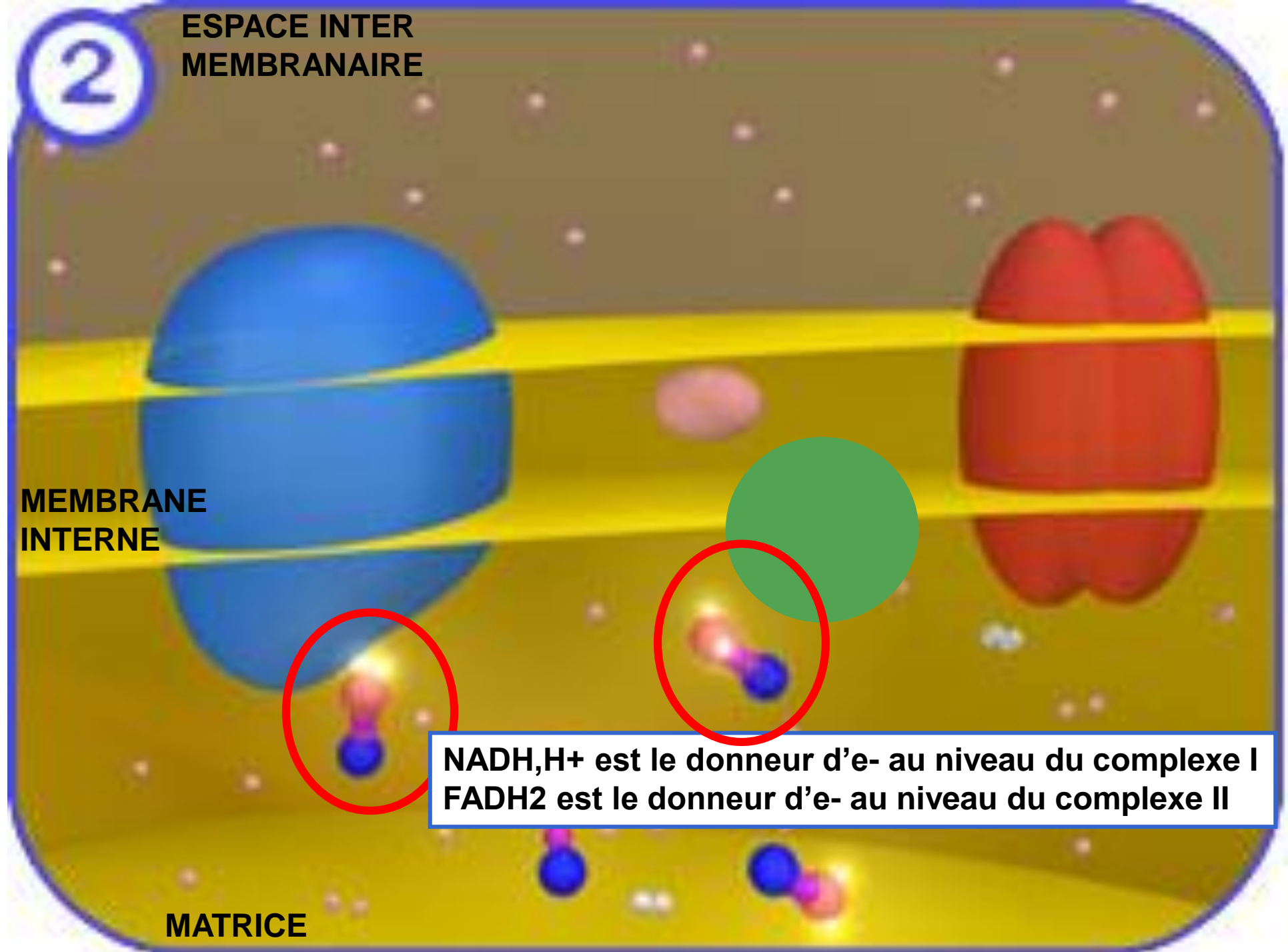
2

ESPACE INTER  
MEMBRANAIRE

MEMBRANE  
INTERNE

MATRICE

NADH,H<sup>+</sup> est le donneur d'e<sup>-</sup> au niveau du complexe I  
FADH<sub>2</sub> est le donneur d'e<sup>-</sup> au niveau du complexe II





ESPACE INTER  
MEMBRANAIRE



$2 e^-$

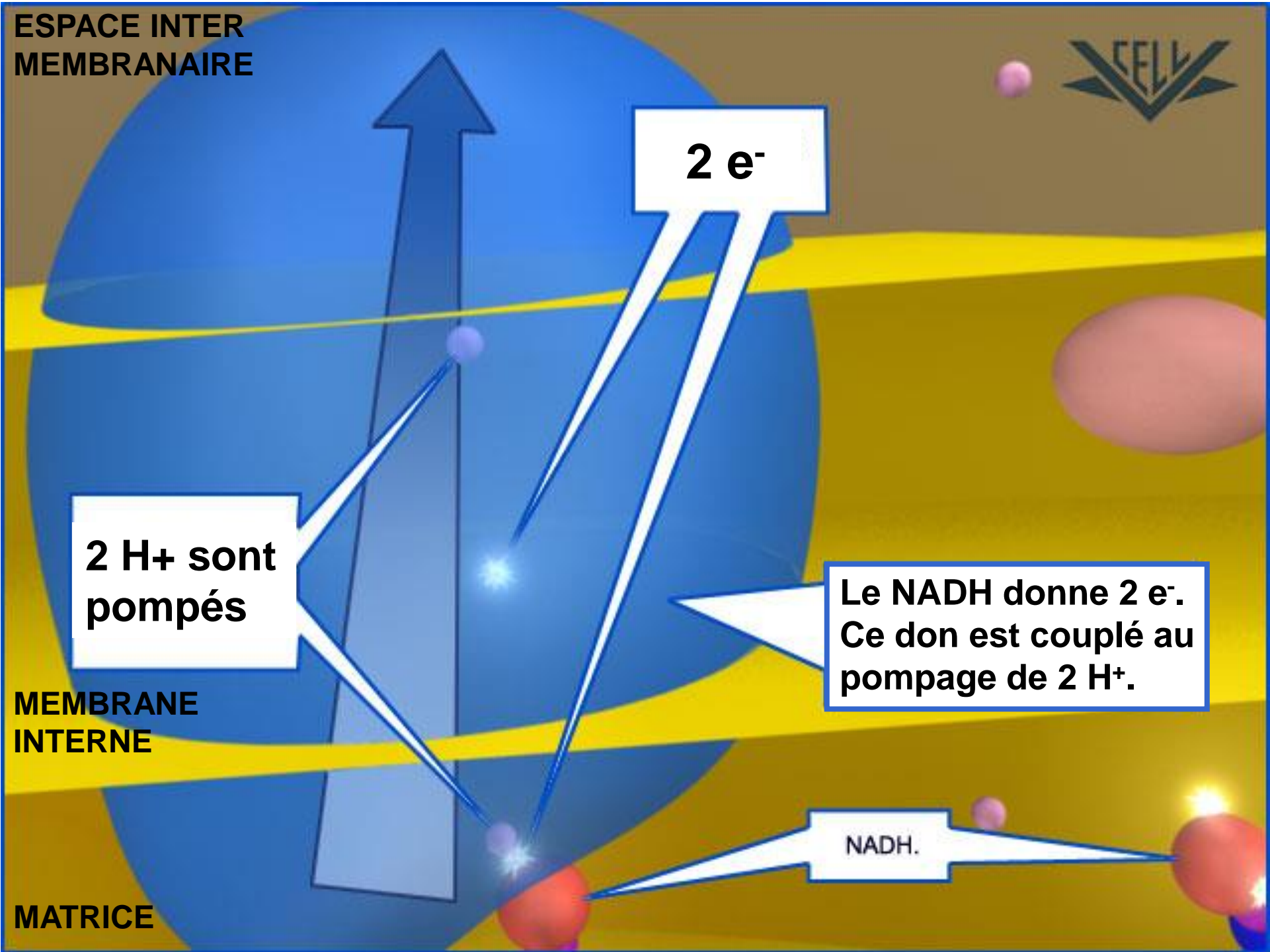
$2 H^+$  sont  
pompés

Le NADH donne  $2 e^-$ .  
Ce don est couplé au  
pompage de  $2 H^+$ .

MEMBRANE  
INTERNE

NADH.

MATRICE





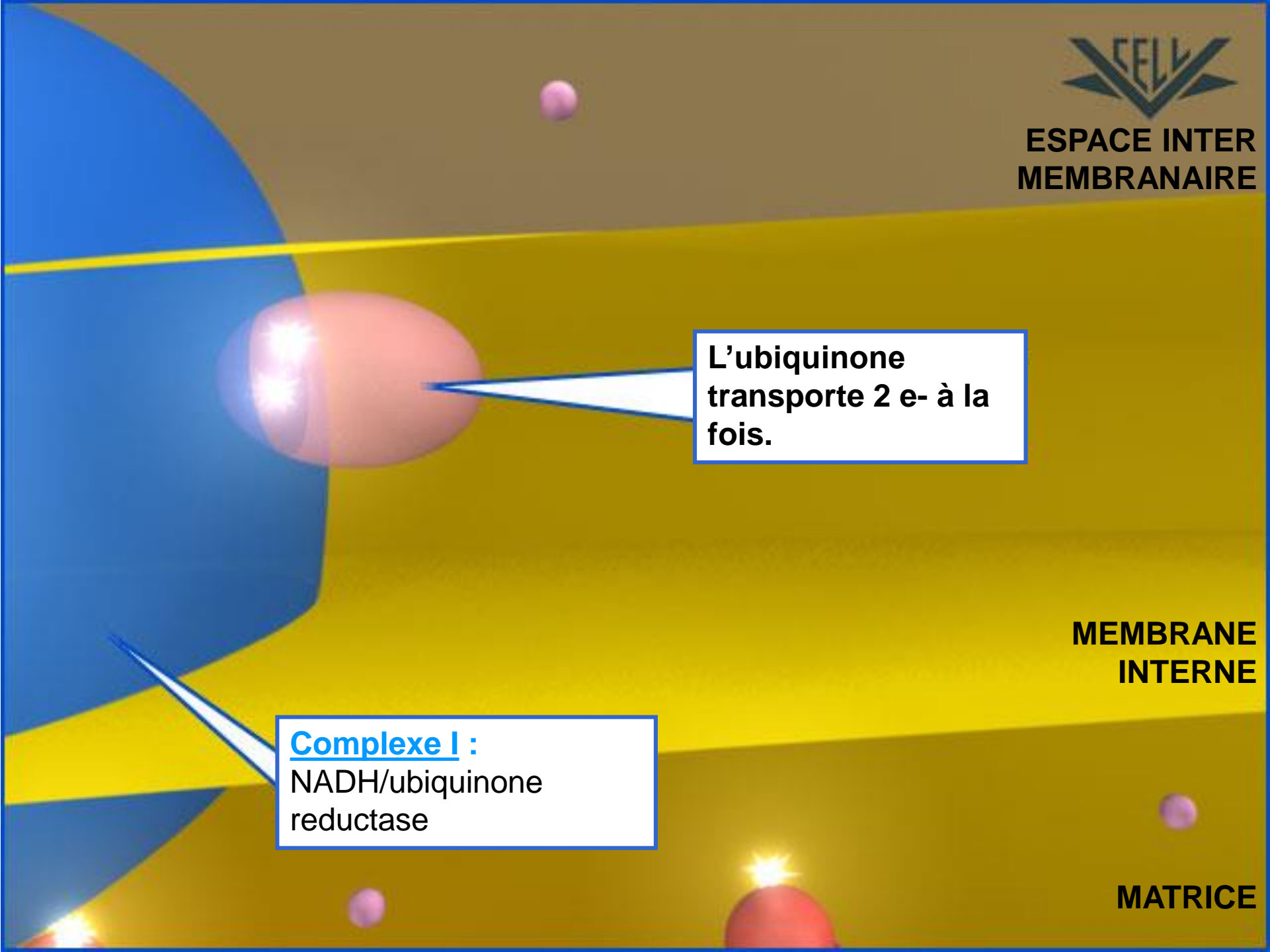
ESPACE INTER  
MEMBRANAIRE

L'ubiquinone  
transporte 2 e<sup>-</sup> à la  
fois.

Complexe I :  
NADH/ubiquinone  
reductase

MEMBRANE  
INTERNE

MATRICE





Complexe III :  
ubiquinol/cytochrome c reductase

ESPACE INTER  
MEMBRANAIRE



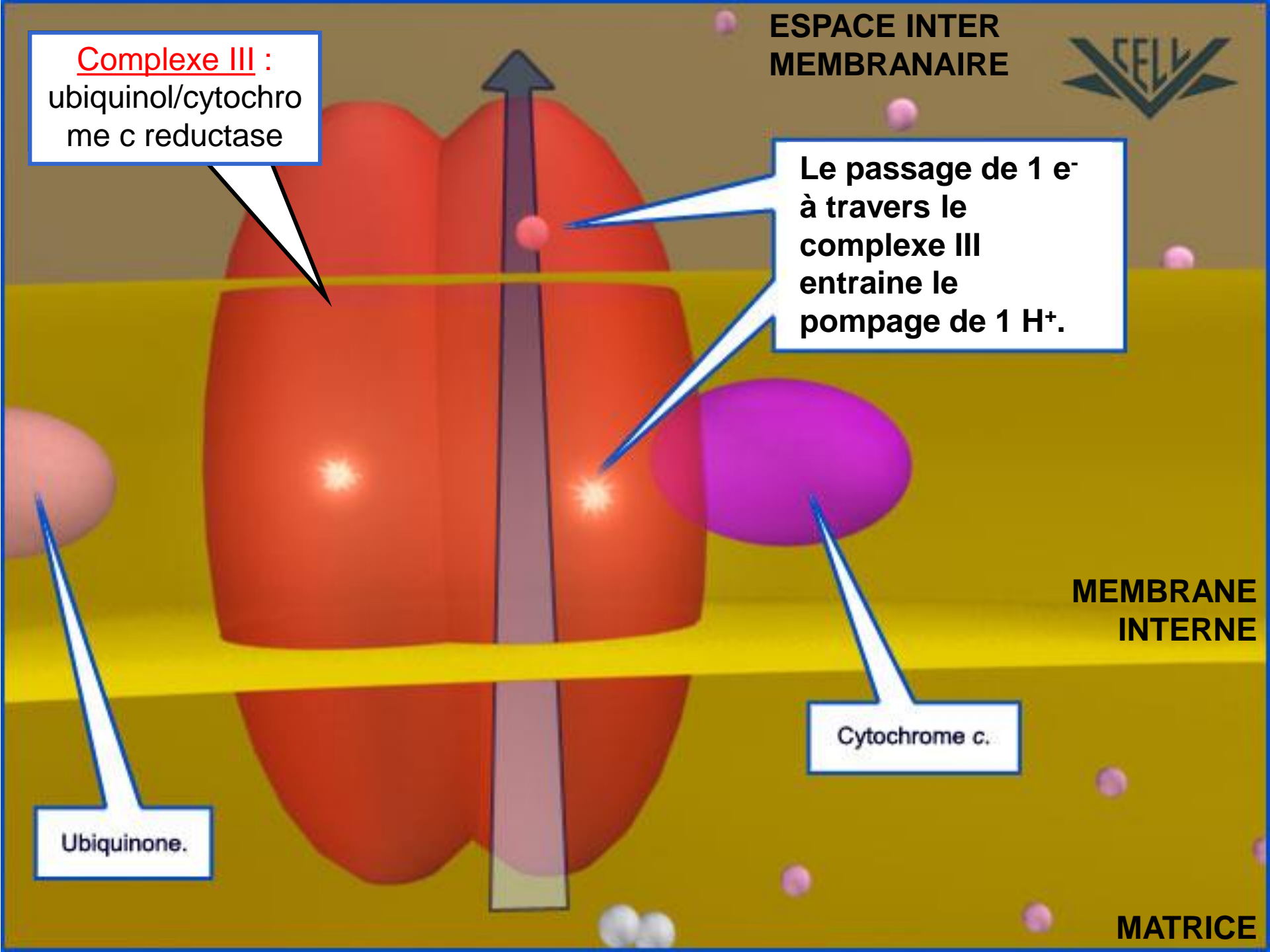
Le passage de 1  $e^-$   
à travers le  
complexe III  
entraîne le  
pompage de 1  $H^+$ .

MEMBRANE  
INTERNE

Cytochrome c.

Ubiquinone.

MATRICE



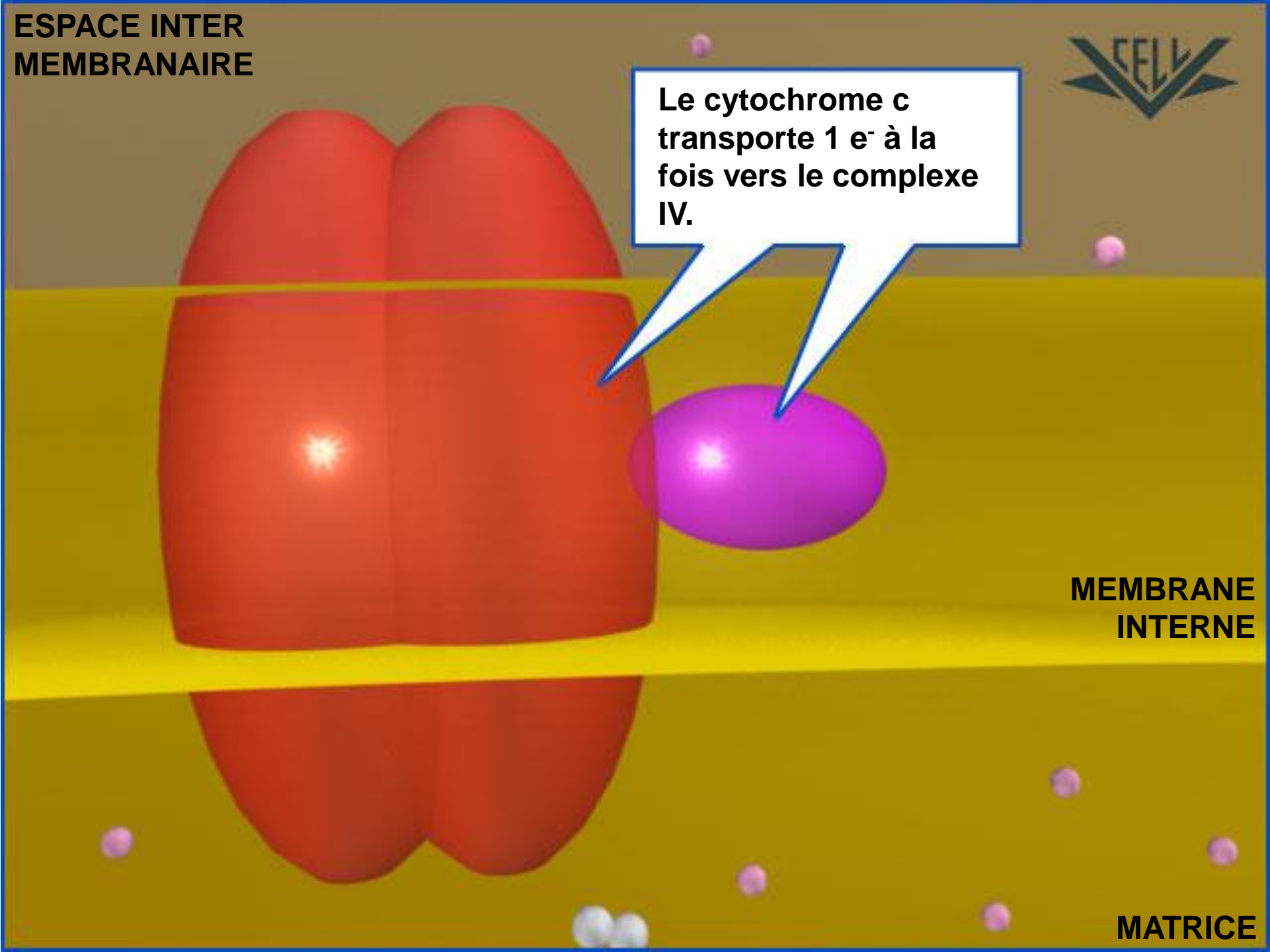
**ESPACE INTER  
MEMBRANAIRE**



**Le cytochrome c  
transporte 1 e<sup>-</sup> à la  
fois vers le complexe  
IV.**

**MEMBRANE  
INTERNE**

**MATRICE**



7

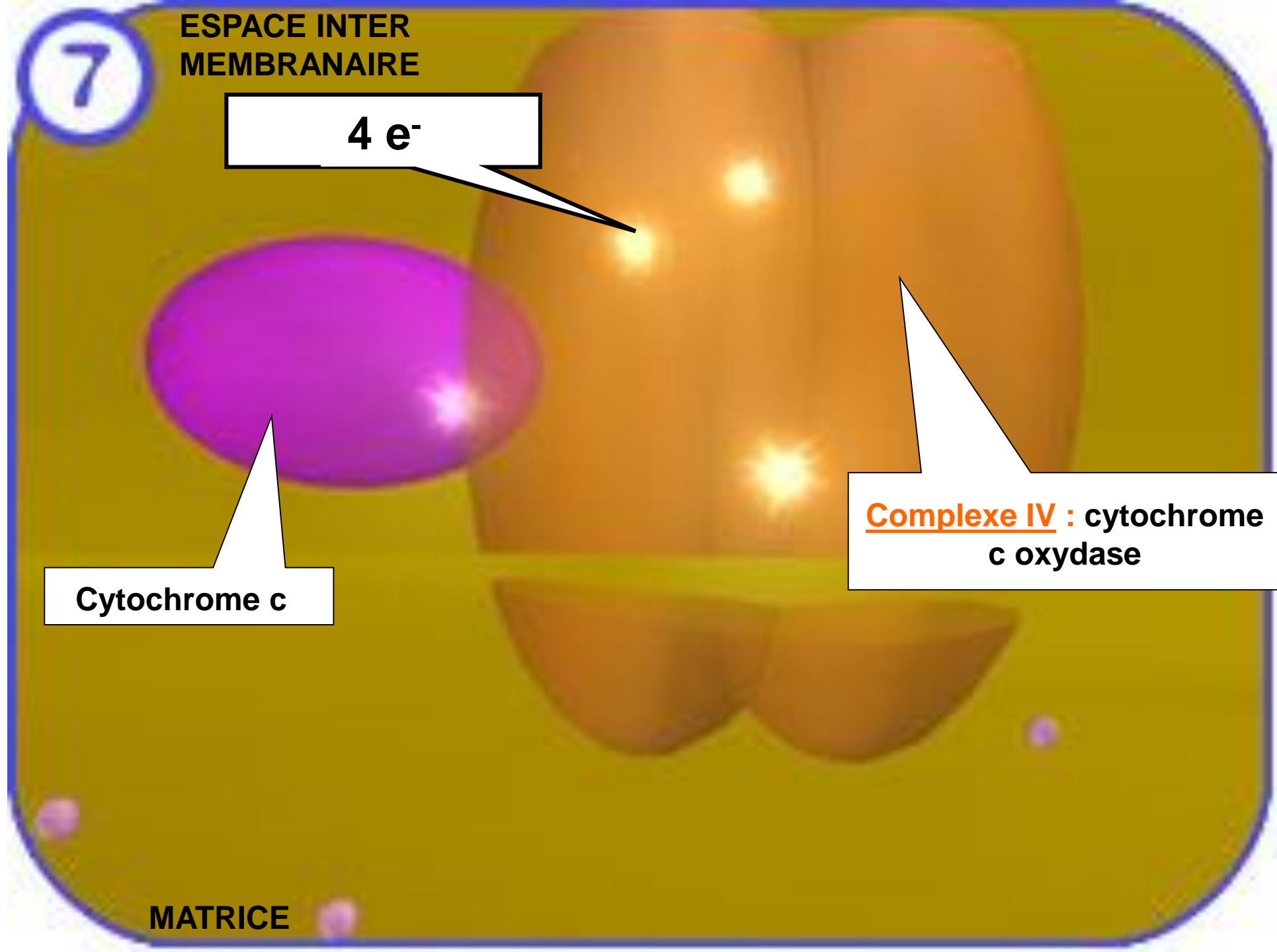
ESPACE INTER  
MEMBRANAIRE

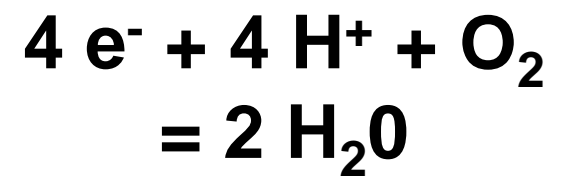
4 e<sup>-</sup>

Cytochrome c

Complexe IV : cytochrome  
c oxydase

MATRICE





ESPACE INTER  
MEMBRANAIRE

MEMBRANE  
INTERNE

$O_2$  molecule.

MATRICE

Le cytochrome c amène d'autres  $e^-$  pour les réactions suivantes

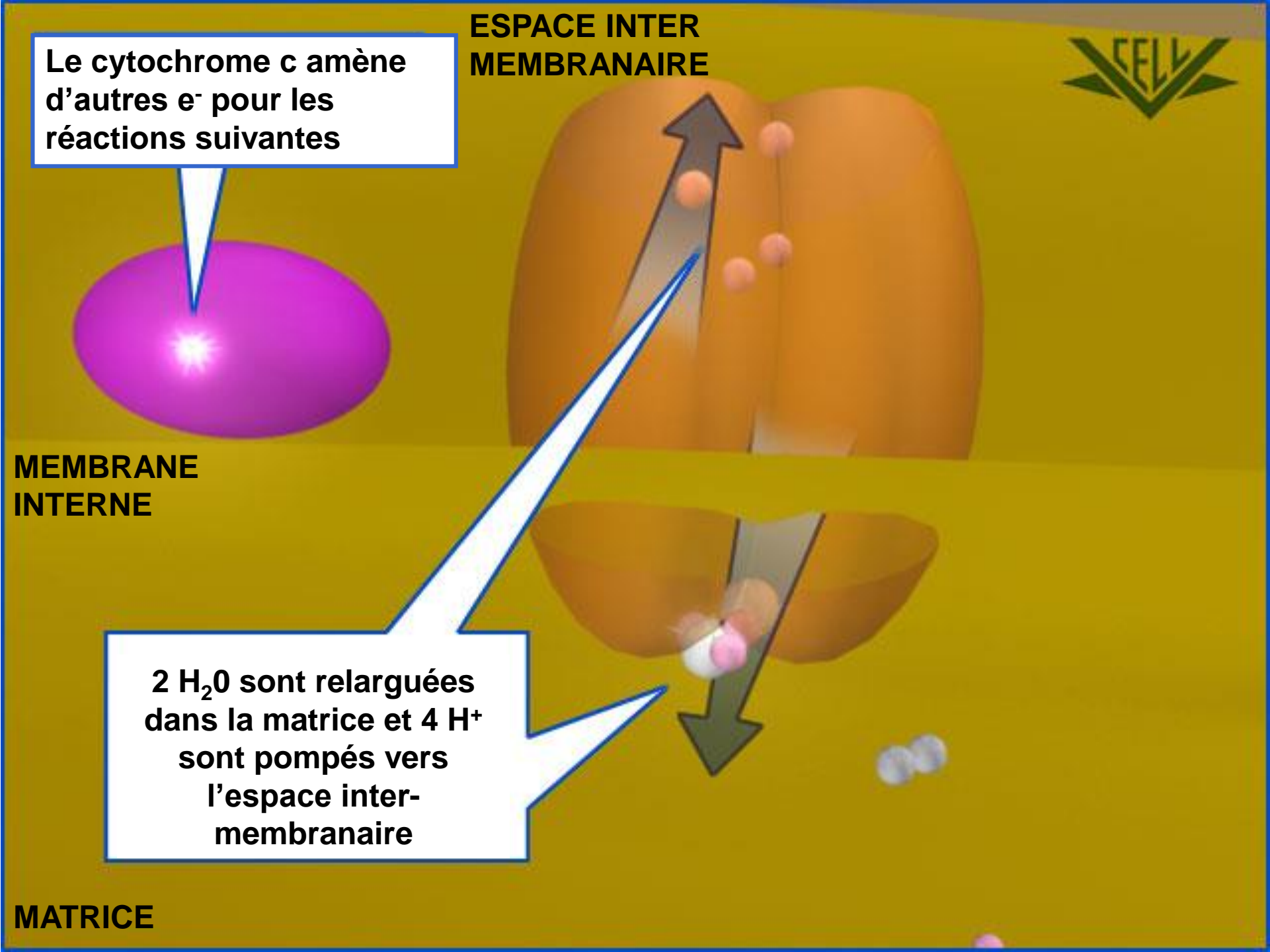
ESPACE INTER MEMBRANAIRE



MEMBRANE INTERNE

2  $H_2O$  sont relarguées dans la matrice et 4  $H^+$  sont pompés vers l'espace inter-membranaire

MATRICE





**Forte [H<sup>+</sup>]**

**ESPACE INTER  
MEMBRANAIRE**

**MEMBRANE  
INTERNE**

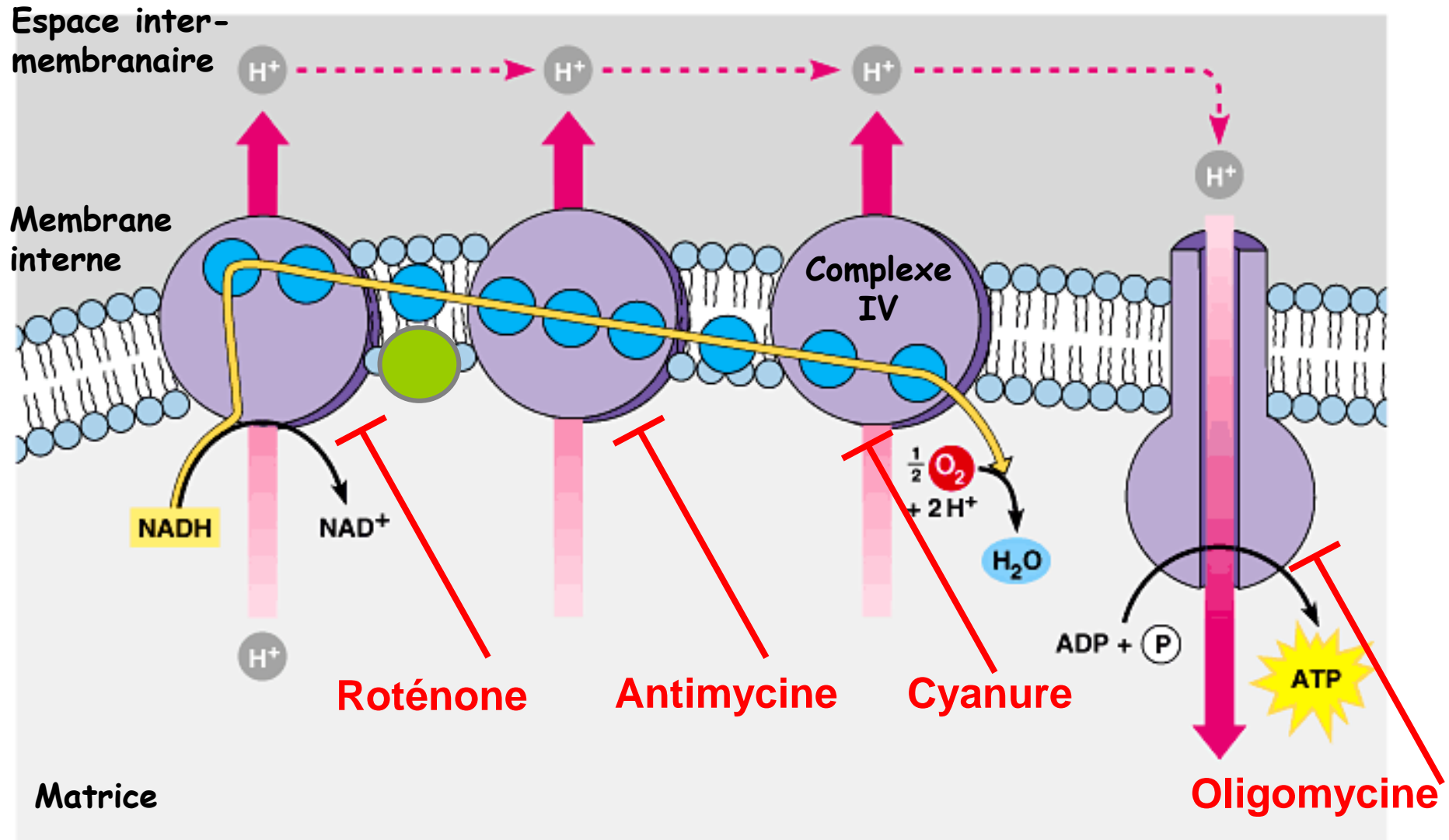
**Faible [H<sup>+</sup>]**

L'ATP synthase utilise le  
gradient produit par les  
pompes à [H<sup>+</sup>] pour  
synthétiser de l'ATP (**3H<sup>+</sup>  
pour 1 ATP**)

**MATRICE**



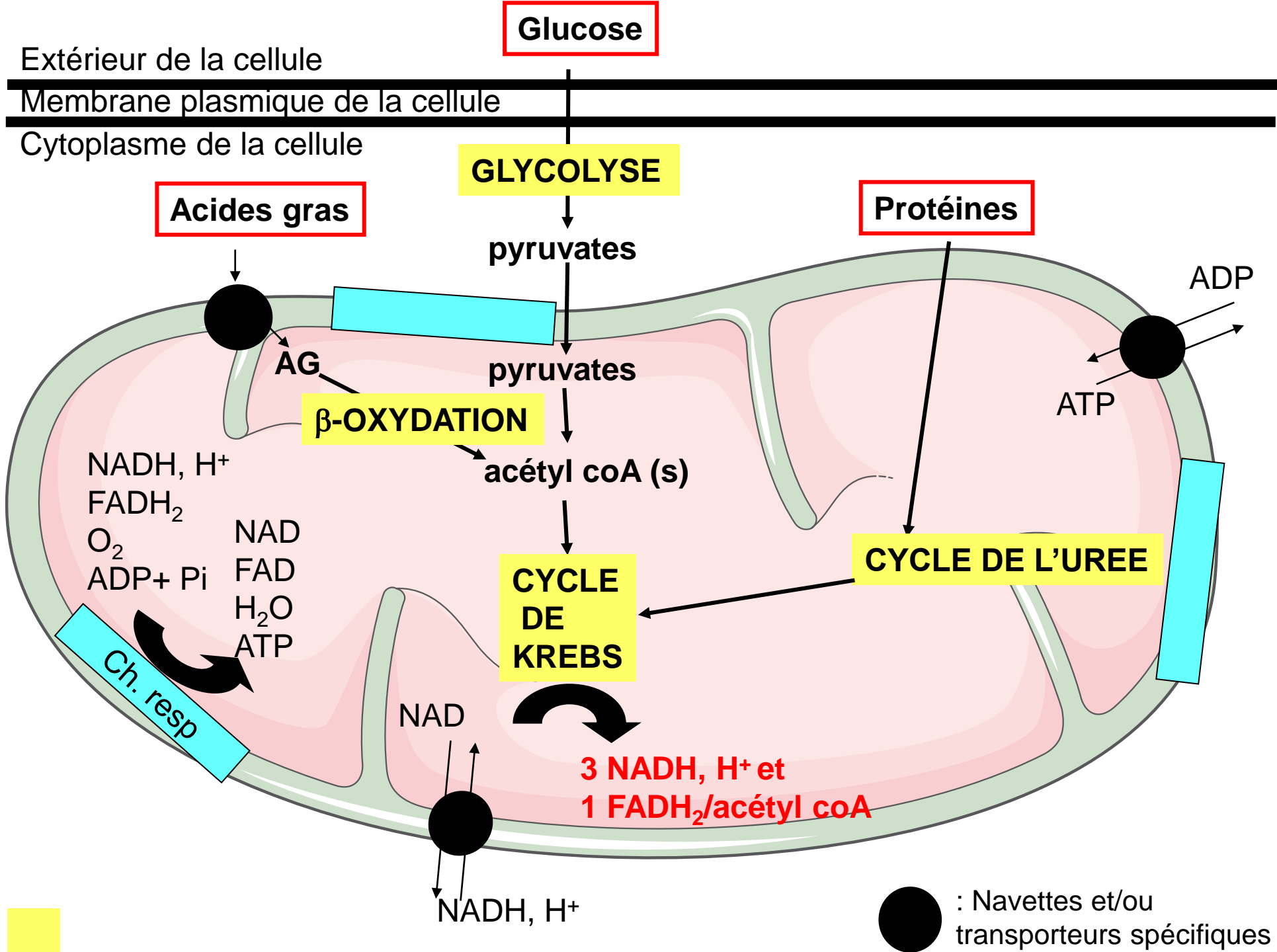
# Les inhibiteurs



## D'où proviennent les substrats (NADH, H<sup>+</sup> et FADH<sub>2</sub>)?

- o Du métabolisme cellulaire (glycolyse, cycle de Krebs,  $\beta$ -oxydation des acides gras)





# La chaîne respiratoire mitochondriale

## Que faut il retenir ?

- o Etre capable d'expliquer la production d'ATP dans une cellule eucaryote.
- o Etre capable d'expliquer le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale

## 2. Fonctions de synthèse

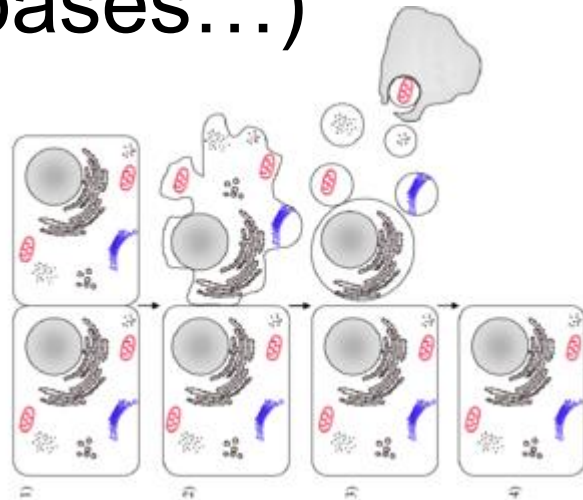
- 2.1. Mitochondries et synthèse des hormones stéroïdes
  - Participent, avec le réticulum endoplasmique à la biosynthèse des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol grâce à des cytochromes P450 mitochondriaux.
- 2.2. Production des précurseurs des acides aminés non essentiels

### 3. Mitochondries et homéostasie calcique

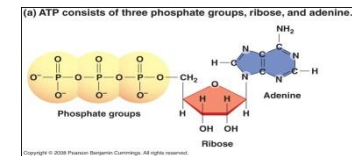
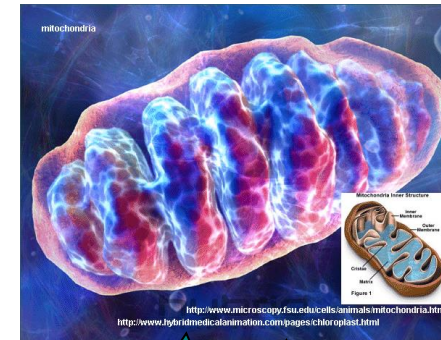
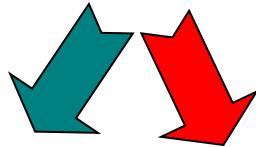
- Les mitochondries, avec le réticulum endoplasmique sont le principal réservoir de calcium
- Régulation de la concentration intracellulaire de calcium. Mécanismes mal connus.
- Transport à travers des canaux ioniques (échangeurs  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ )

## 4. Mitochondries et apoptose (mort cellulaire)

- o Gonflement des mitochondries
- o Augmentation massive du calcium cytosolique
- o Libération des molécules apoptogènes mitochondriales (cytochrome c, caspases...)



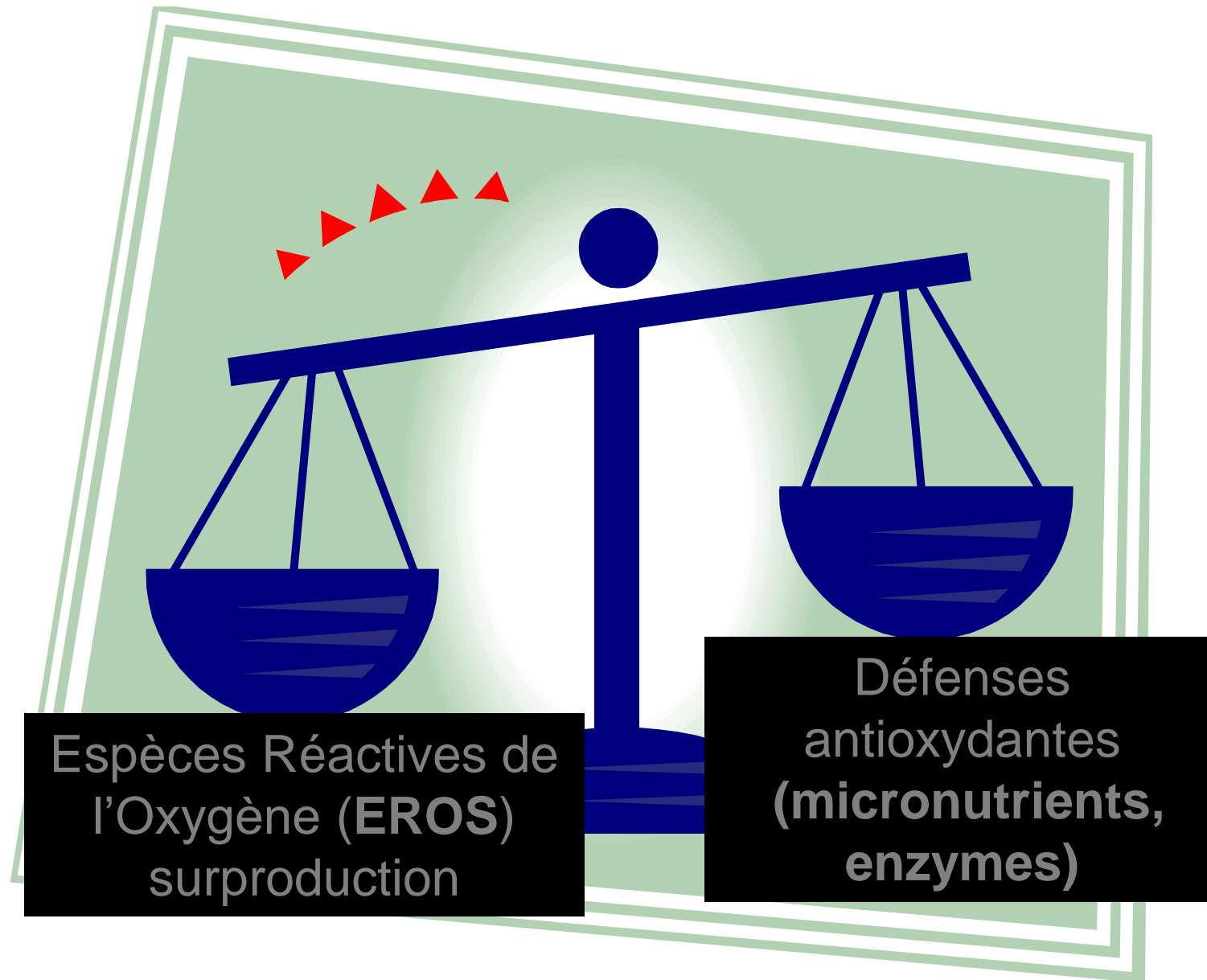
# Mitochondries et vieillissement



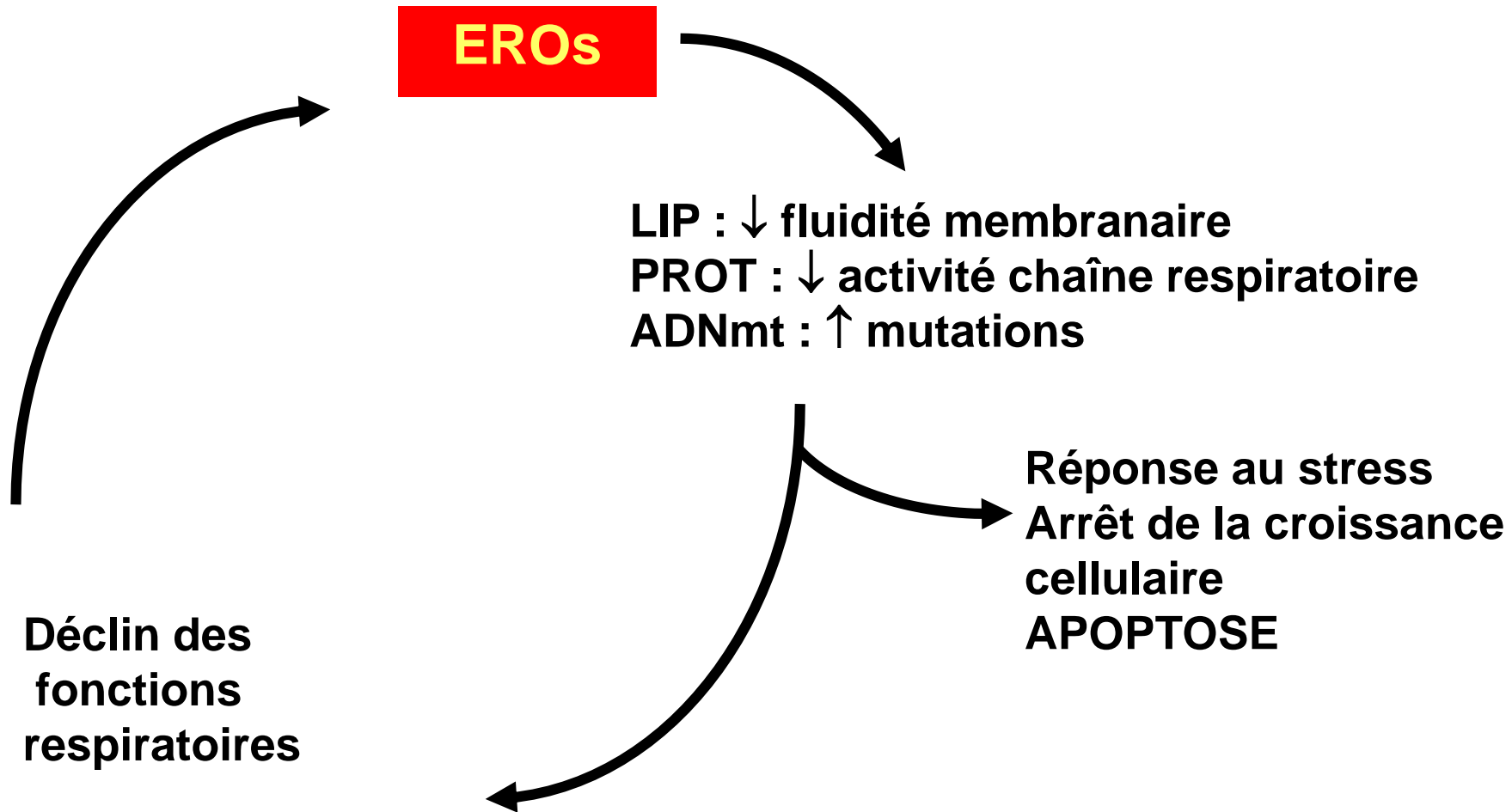
**Energie = ATP**



**Déchets = RLO**



Les mitochondries sont à la fois source et cible des ERO<sub>s</sub>



Age, mitochondries et EROs : un cercle vicieux

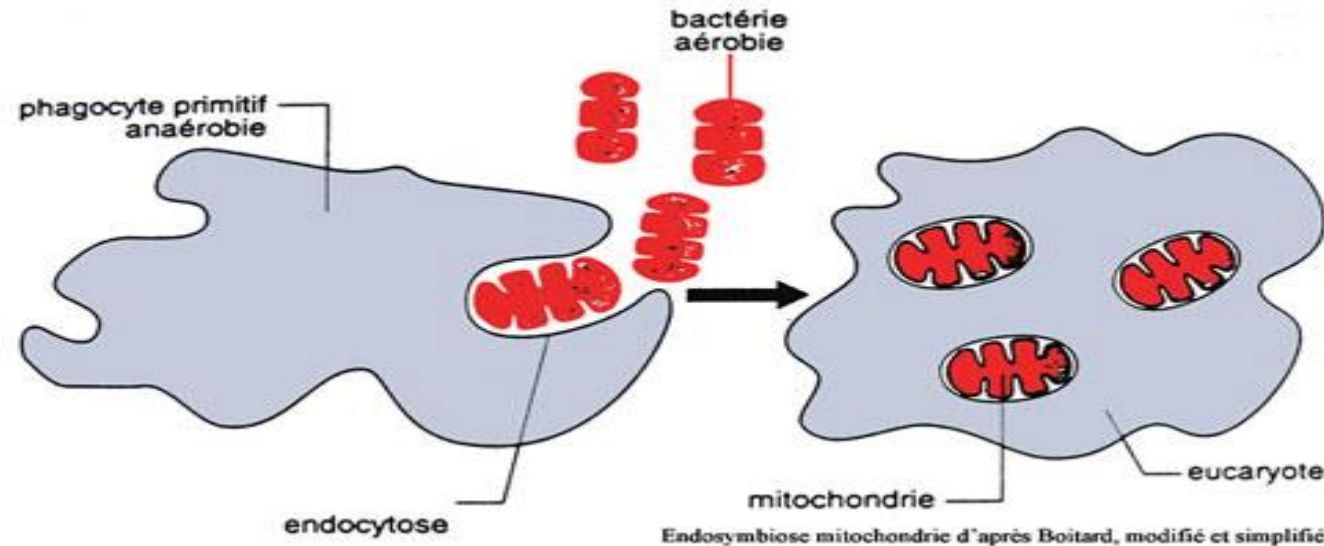


### III- Autres fonctions métaboliques des mitochondries

#### Que faut il retenir?

- Connaître et avoir compris dans leur ensemble les différentes fonctions de la mitochondrie dans une cellule

# Origine des mitochondries



La théorie de *l'endosymbiose* tente d'expliquer l'origine des organites comme les mitochondries et les chloroplastes chez les cellules eucaryotes. La théorie propose que les chloroplastes et les mitochondries ont évolué à partir de certaines formes bactériennes dont les cellules procaryotes ont été phagocytés. Ces cellules eucaryotes et les bactéries piégées à l'intérieur ont formé des relations d'endosymbiose très serrées et durant très longtemps.

## Les arguments contre cette théorie

- Le code génétique des mitochondries diffère du code génétique universel des procaryotes
- L'ADN bactérien n'a pas d'introns alors que l'ADN mitochondrial de levure en possède

## Les éléments en faveur de cette théorie

- La mitochondrie est un organite à double membrans
- Présence d'ADN, très différent de l'ADN du noyau cellulaire
- Mécanisme de chimiosmose comparable

# Pathologies d'origine mitochondriale

- Maladies liées à l'ADN mitochondriale
- Maladies liées à un dysfonctionnement mitochondrial

# Maladies liées à l'ADN mitochondriale

- o Maladies qui touchent les 2 sexes
- o Transmission maternelle
- o Effets dépendent du nombre de mitochondries touchées
- o Exemple : maladie de Kearns-Sayre
- o qui se traduit par des troubles oculaires et une myopathie
  - grande délétion dans l'ADN mitochondrial (60 %
  - des molécules sont mutées).

hétéroplasmie

# Maladies liées à un dysfonctionnement mitochondrial

- o Toutes les mitochondries sont touchées
- o En conséquence, les tissus touchés les plus gravement sont ceux qui ont les plus grosses demandes d'énergie
- o La transmission de cette maladie mitochondriale liée au génome nucléaire s'effectue par une transmission mendélienne
- o Exemple : syndrome de Leigh; cardiomyopathie, lésions neurologiques

# Mentions légales

---

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Grenoble Alpes (UGA), et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.