

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**

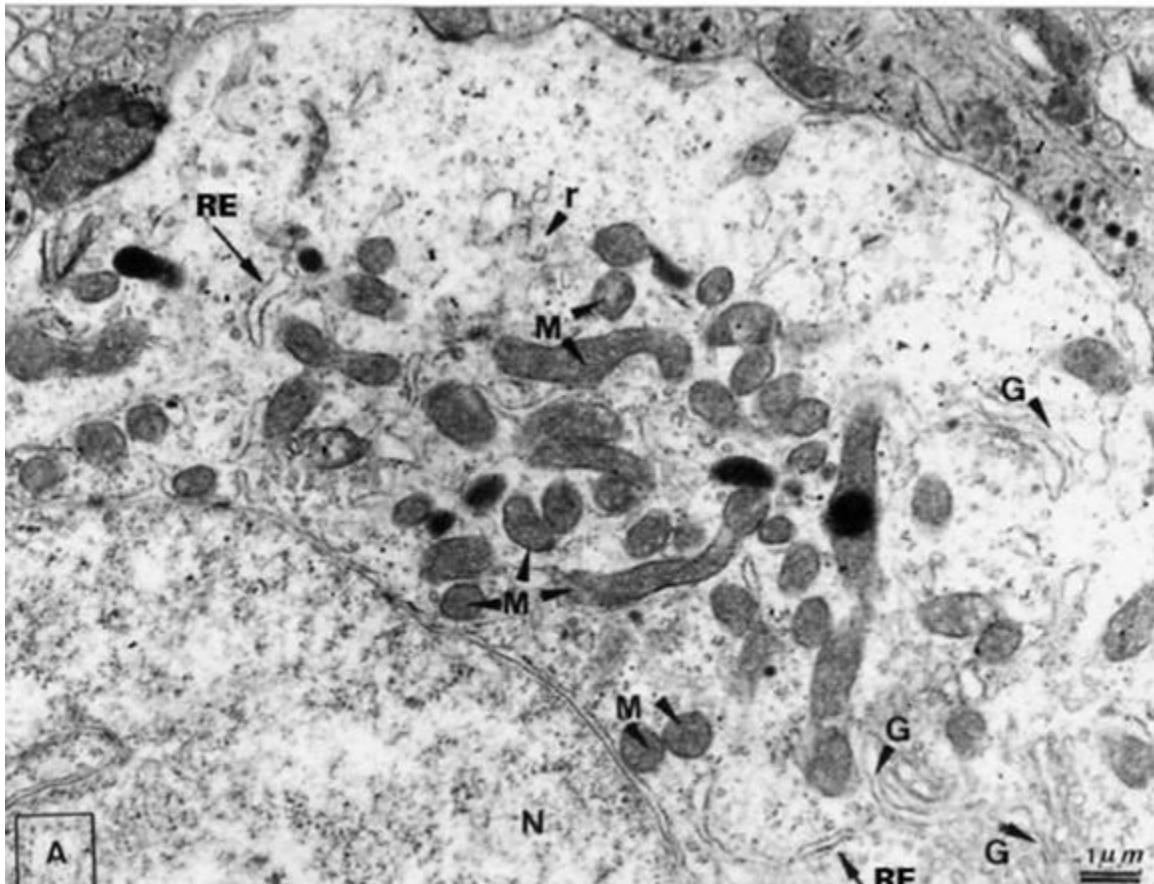
Historique

- **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

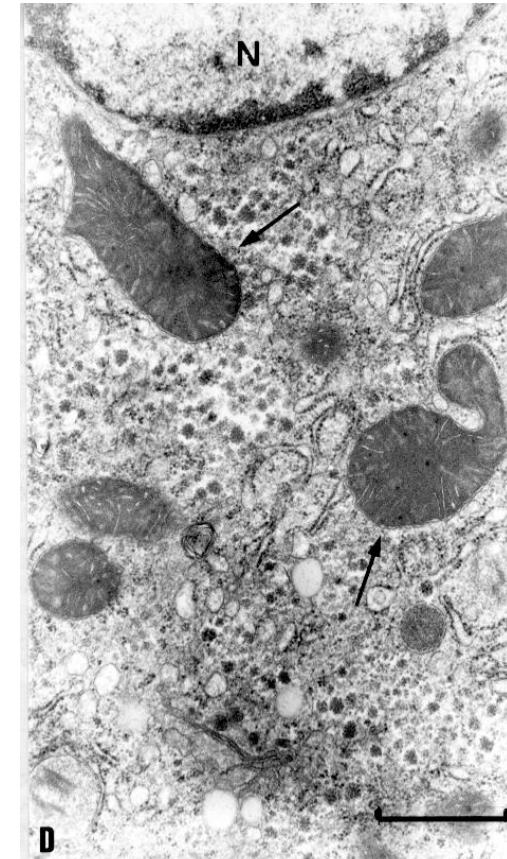
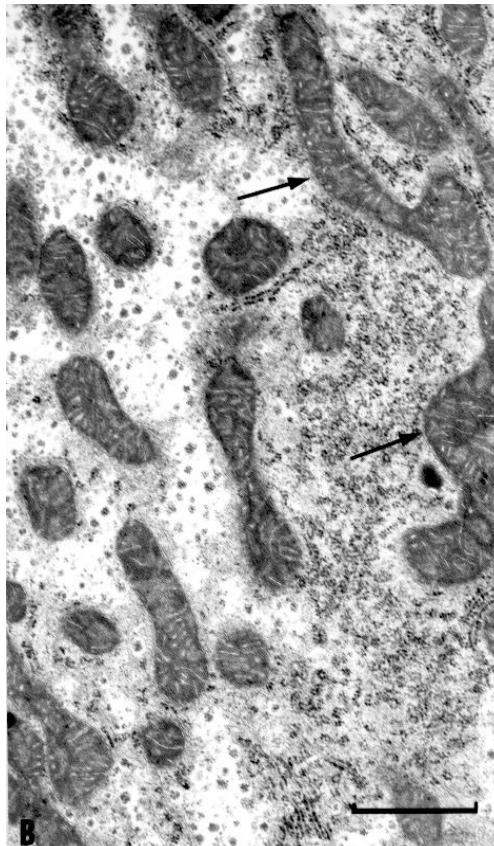
Aspect morphologique en microscopie optique



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

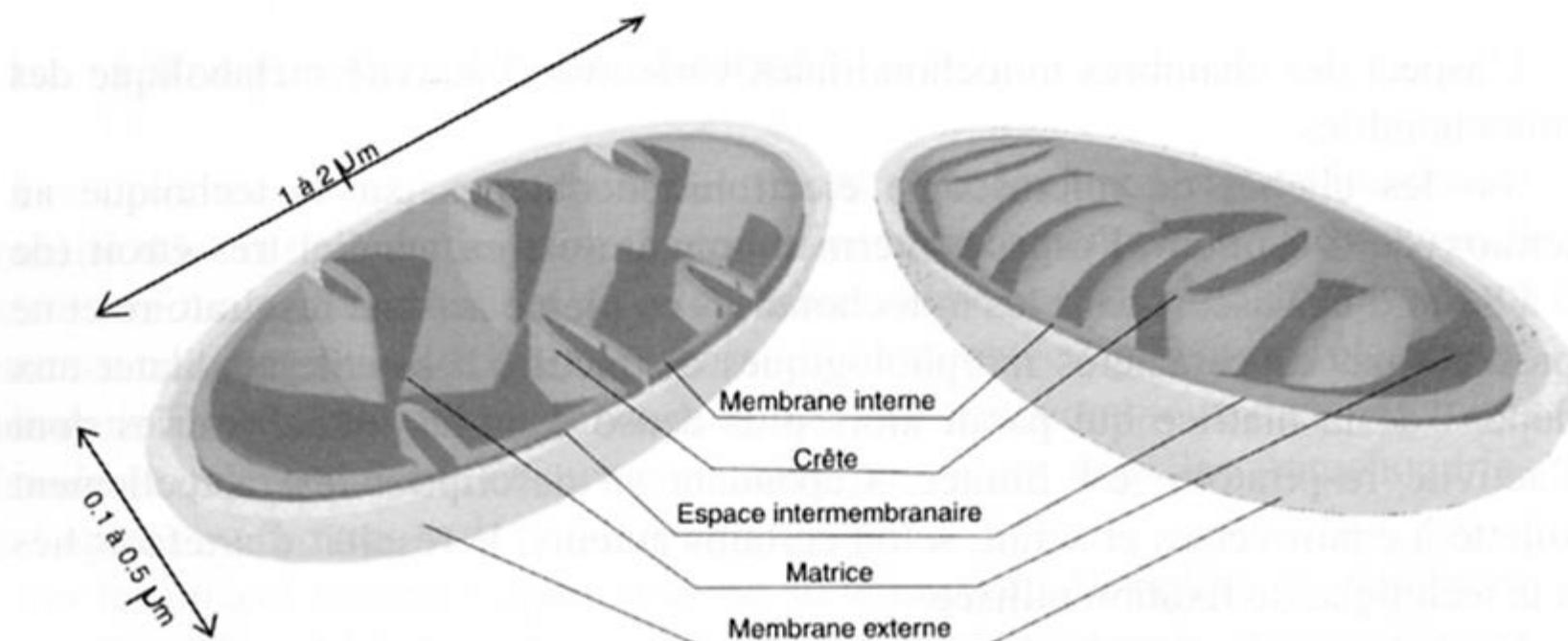
Cliché de JC
Beauvillain, Inserm
U422, Lilles

Mitochondries anormales de foie alcoolique (souris)



deux modèles ...

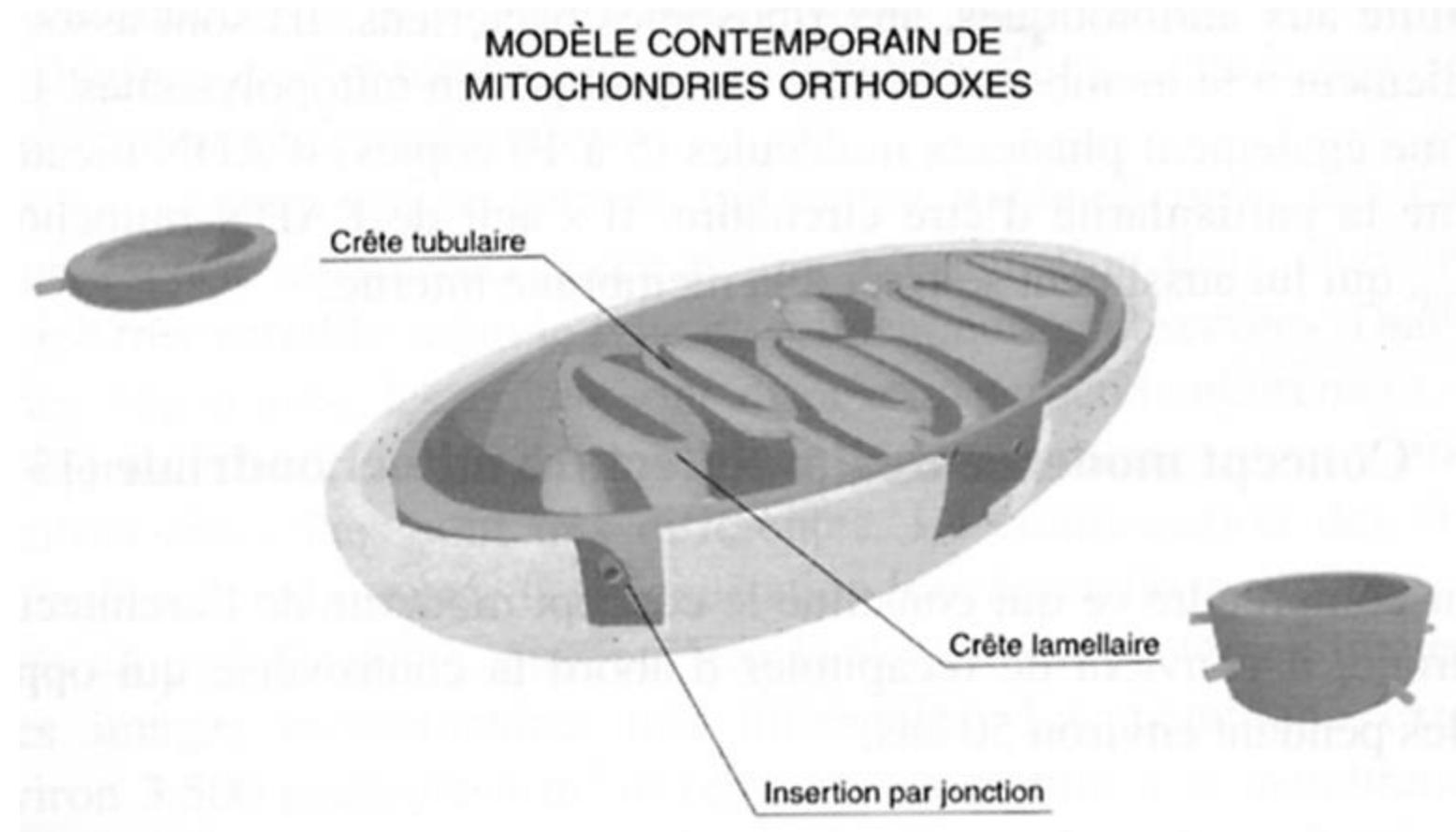
MODELE DE PALADE



MODELE DE SJOSTRAND

Cliché P.Leclercq

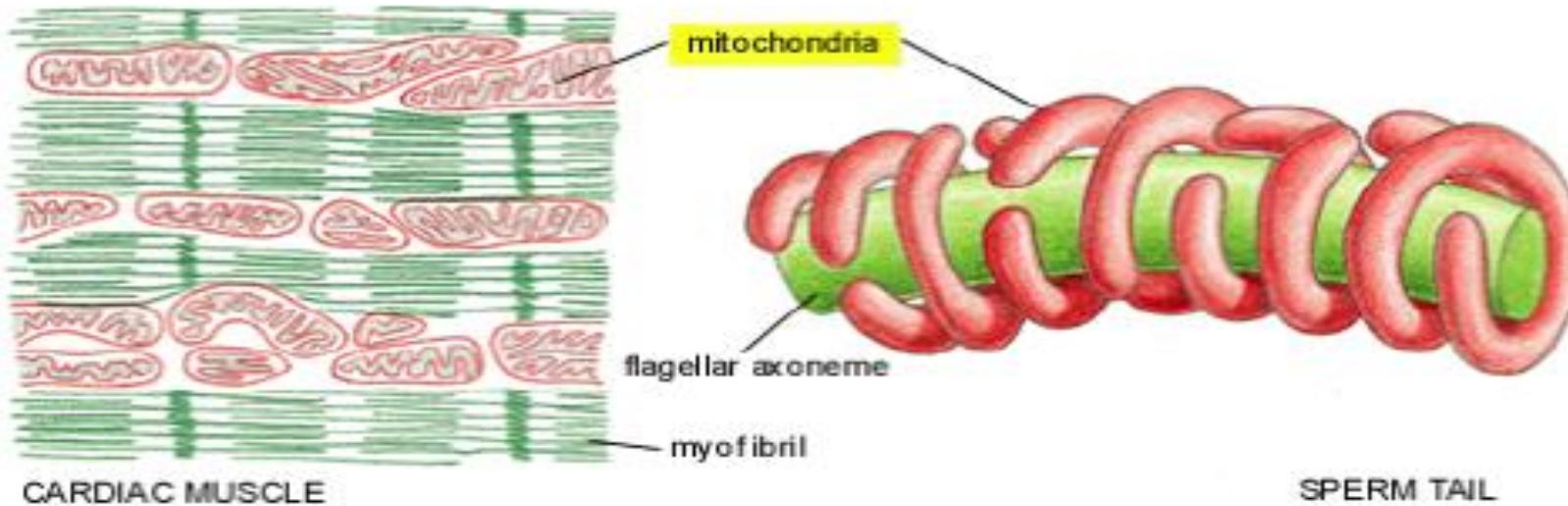
en réalité ...



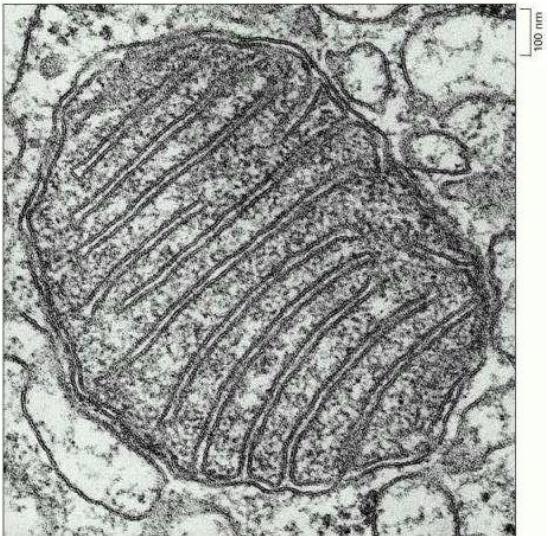
Cliché P. Leclercq

Localisation

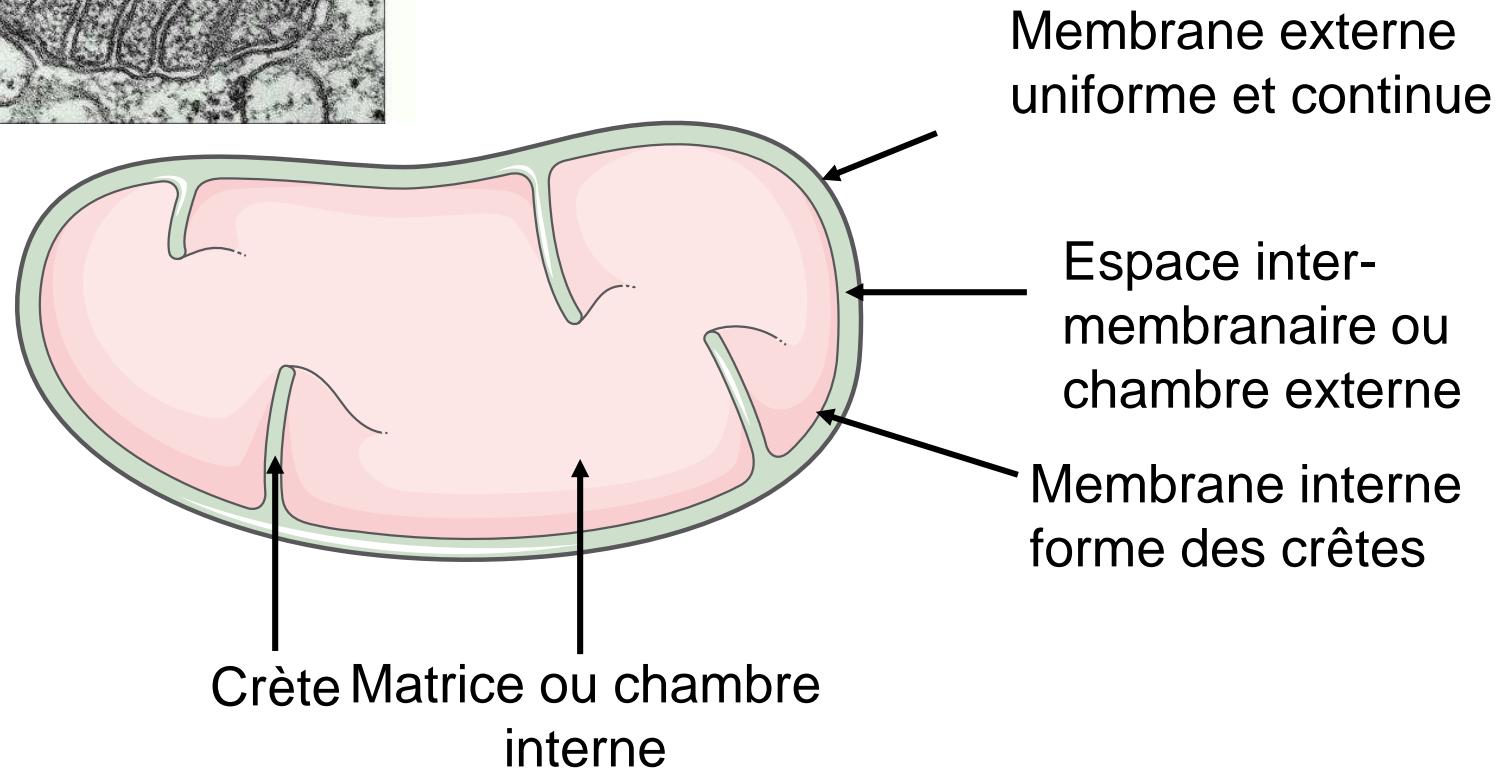
- o Différente en fonction du type cellulaire
- o Correspond aux zones de haute consommation énergétique

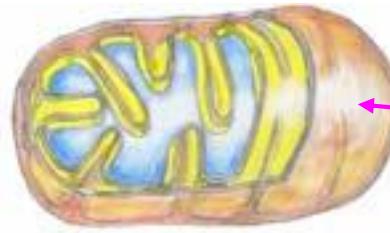


Structure en microscopie électronique



De façon très schématique ...

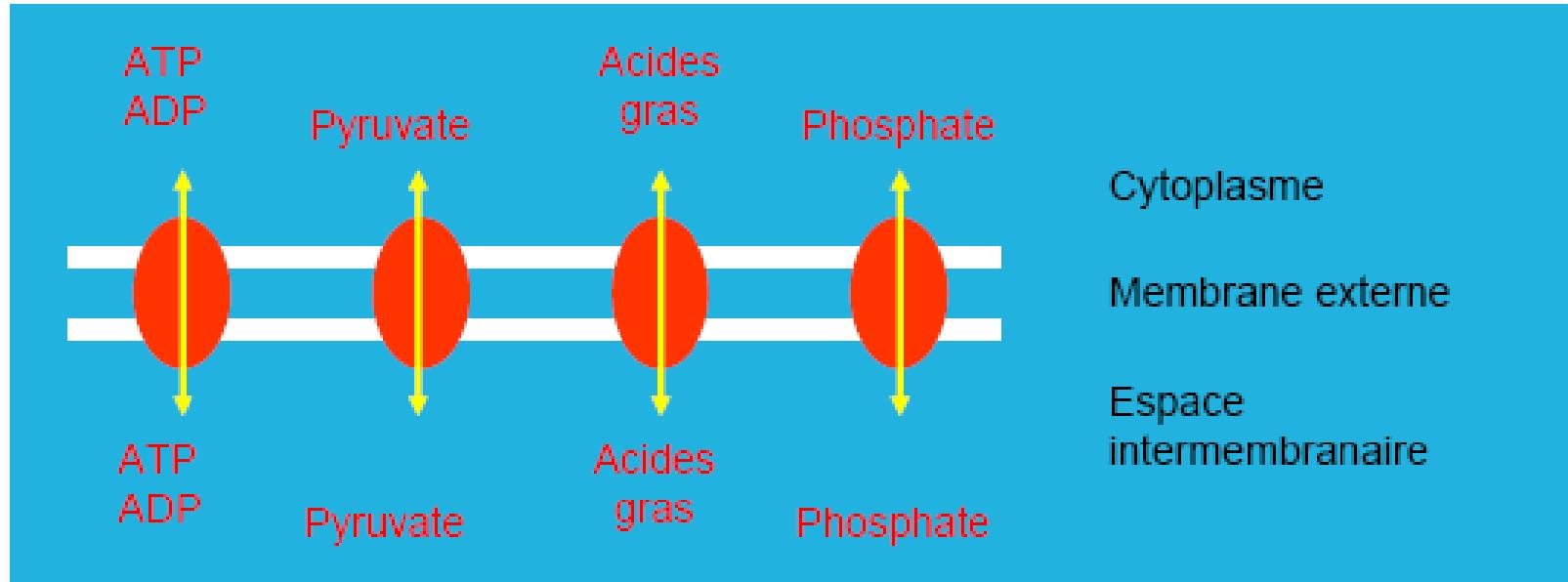


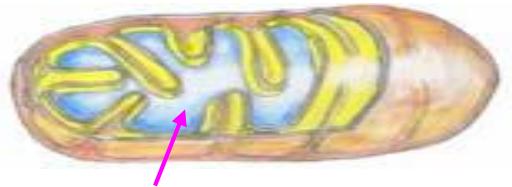


Membrane externe

- 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

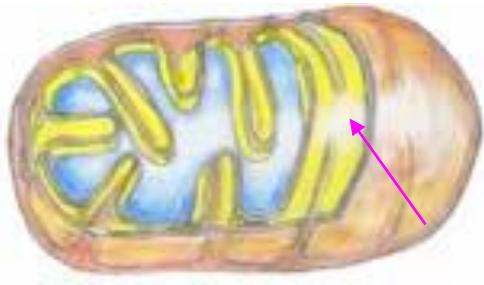
Passage passif des petites molécules par la porine de la membrane externe





Espace inter-membranaire

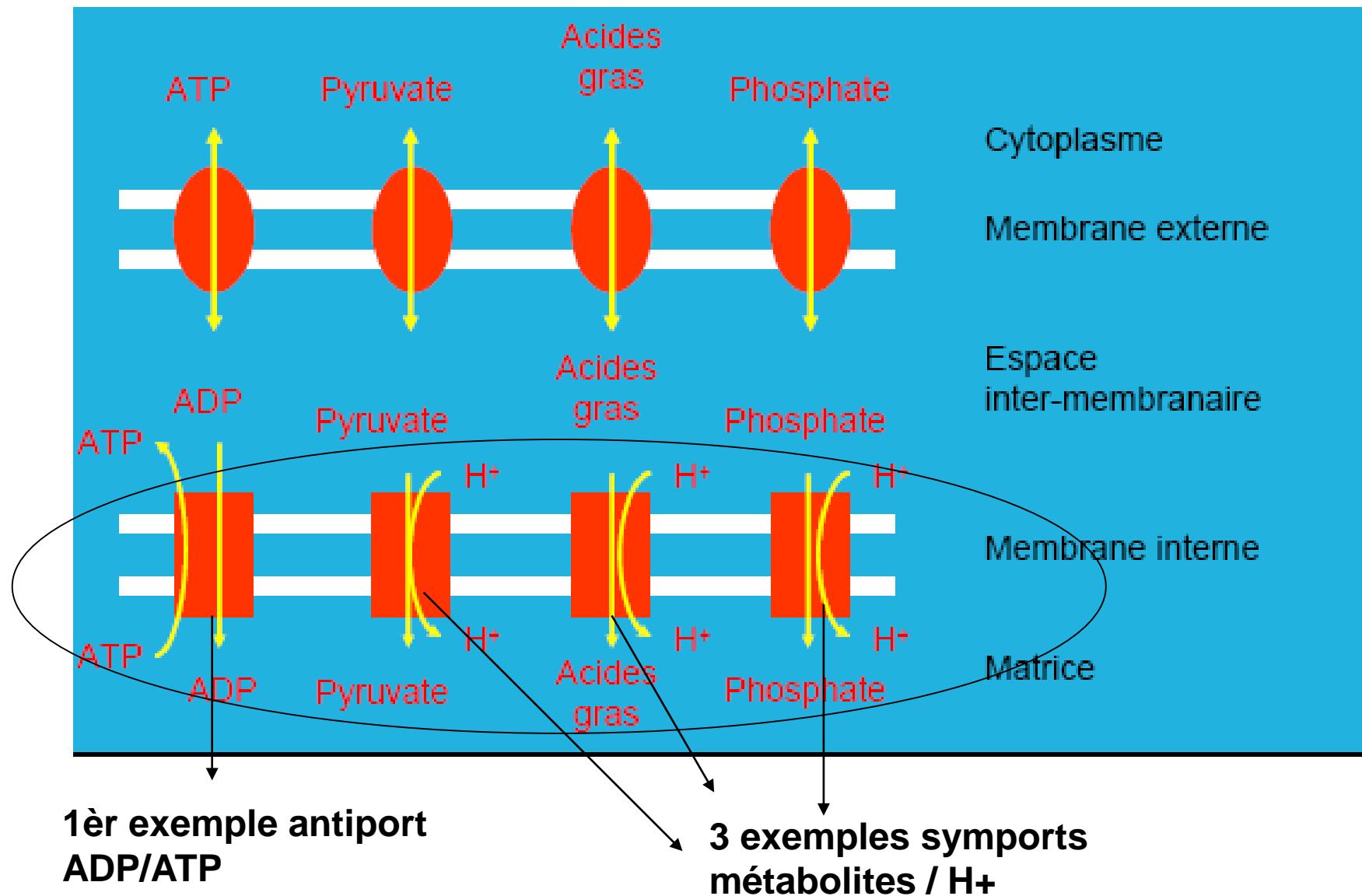
- c'est un espace d'une épaisseur de 4 à 7 nm dense
- il contient :
 - Des protons H⁺ : rôle dans la phosphorylation
 - Des molécules de cytochrome c : rôle dans l'apoptose
 - Des molécules inférieure à 10 KDa



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 mitochondrielles 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

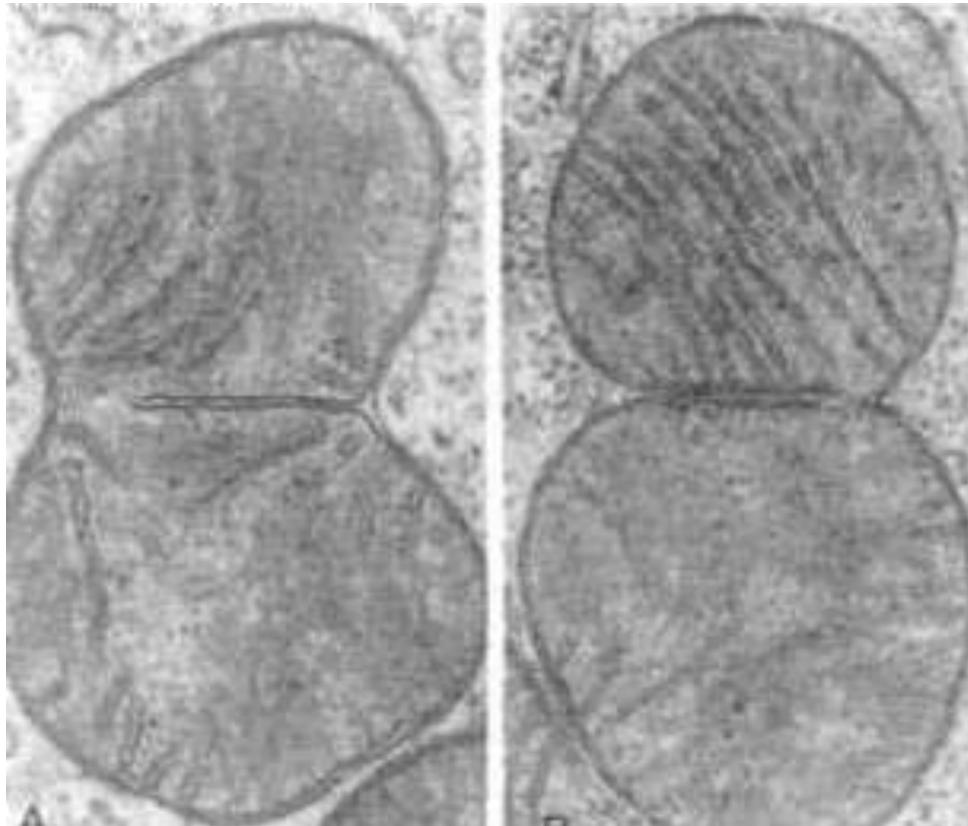




Matrice mitochondriale

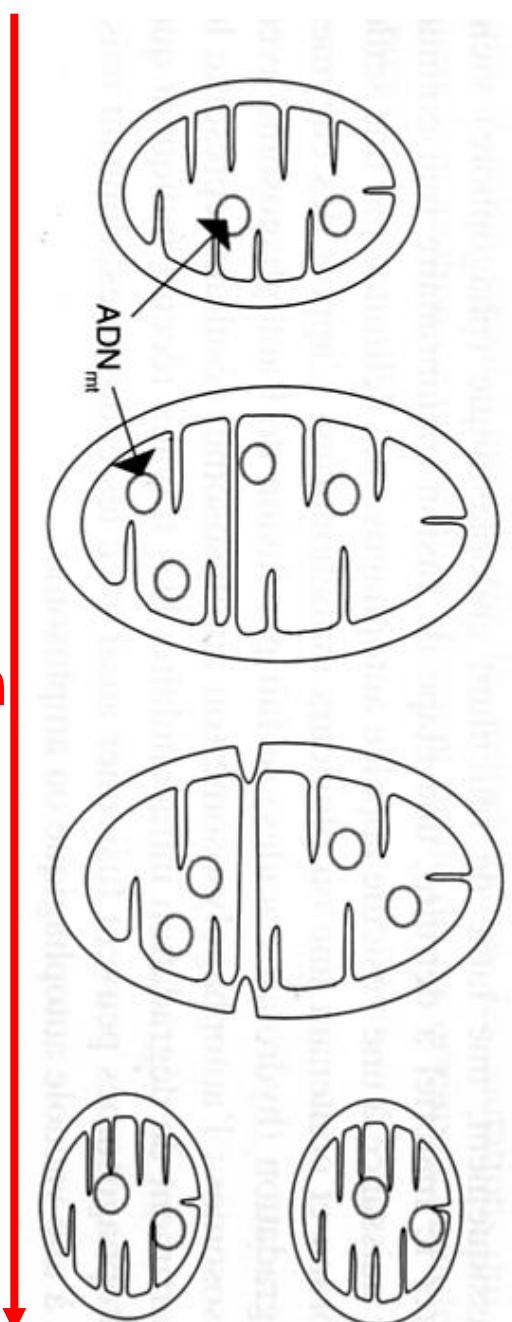
- o Finement granuleuse
- o Contient
 - o Mitoribosomes qui ressemblent aux ribosomes bactériens
 - o ADN circulaire (ADNmt)
 - o ARN messager et ARN de transfert
 - o Granulations denses et irrégulière
 - o Nombreux systèmes enzymatiques
 - - les enzymes établissant une oxydation du pyruvate
 - - les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

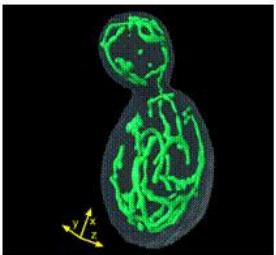
LA DIVISION MITOCHONDRIALE



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

1 mn



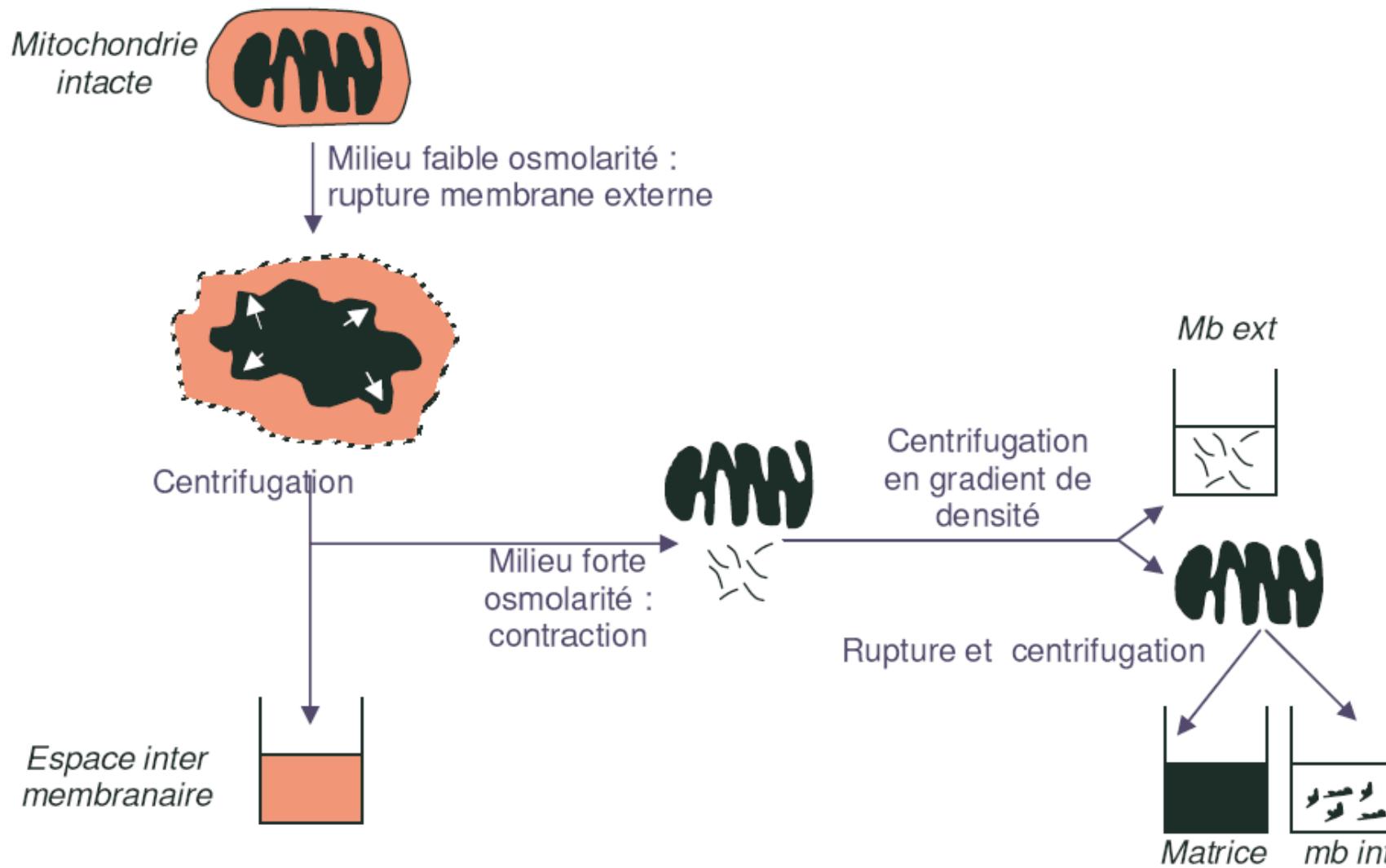


Mitochondrial network of a live budding yeast recorded with a 4Pi microscope. See: A. Egner, S. Jakobs, and S. W. Hell (2002), PNAS 99, 3370-3375.

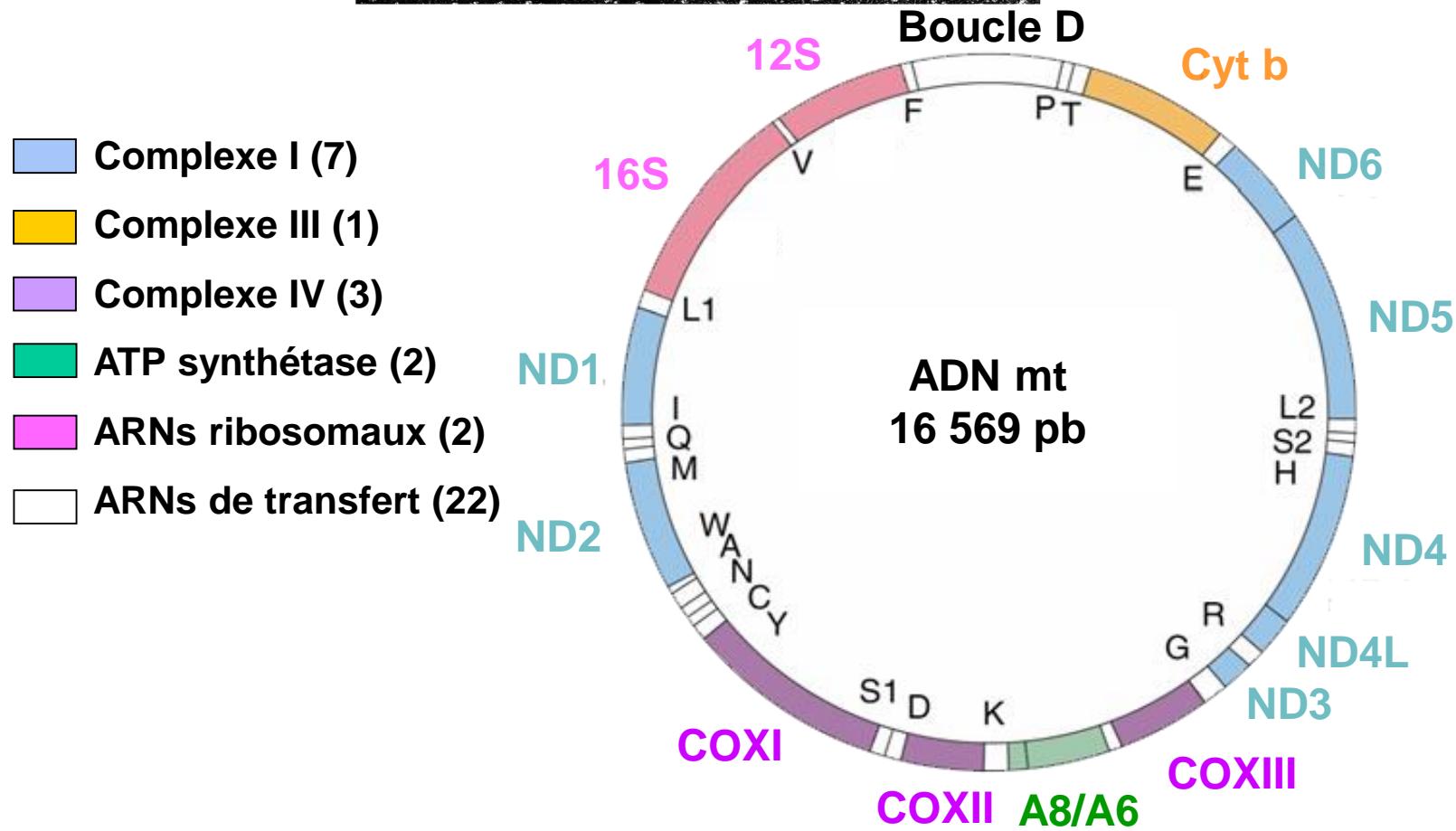
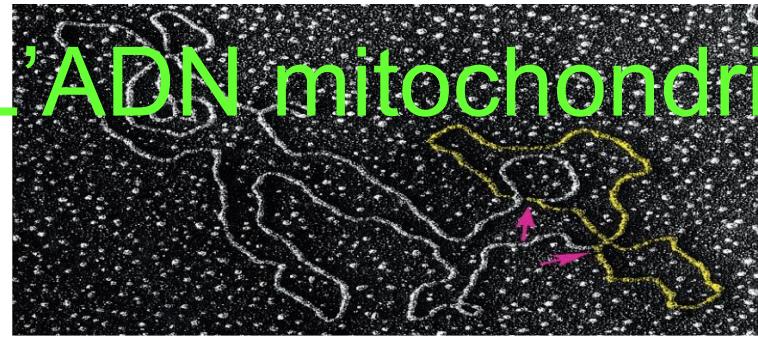
La fusion mitochondriale

- 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'hétéoplasmie.**
- 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 mitochondrielles proviennent du cytoplasme $\simeq 500$ 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
préprotéine

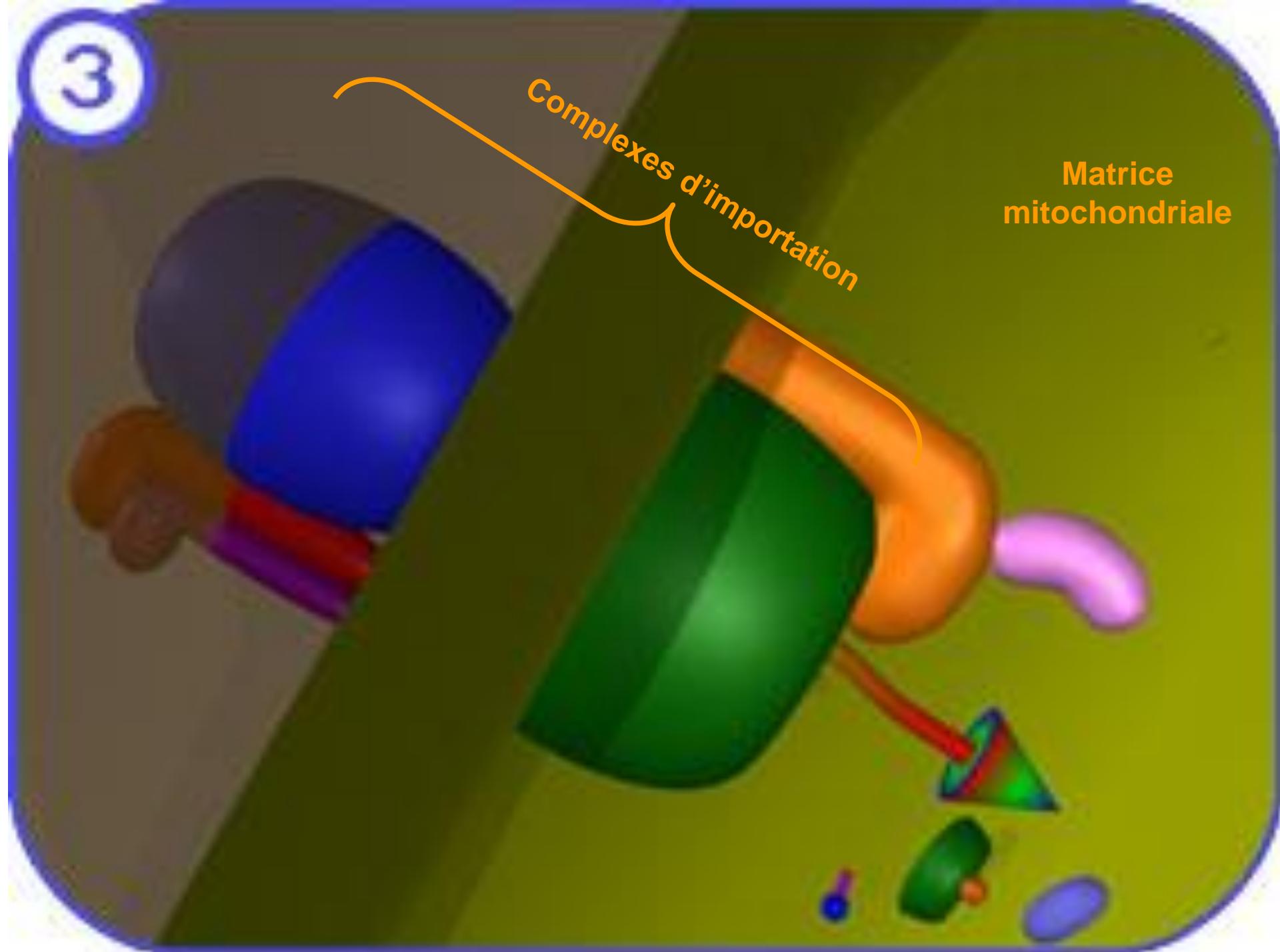
Séquence signal
Assurant une spécificité de
l'importation vers la
mitochondrie

Précurseurs ou préprotéines

3

Complexes d'importation

Matrice
mitochondriale

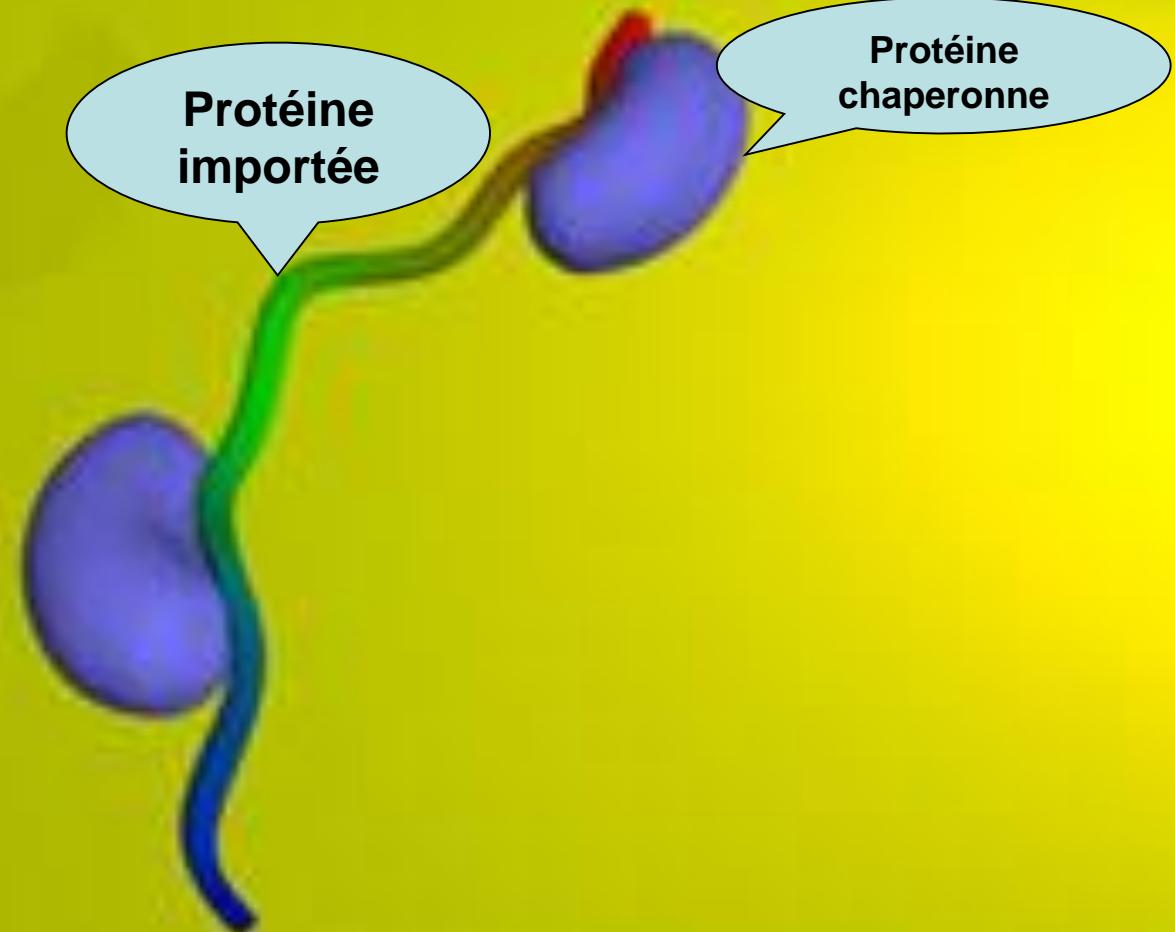


4

Séquence signal

Protéine
importée

Protéine
chaperonne



5

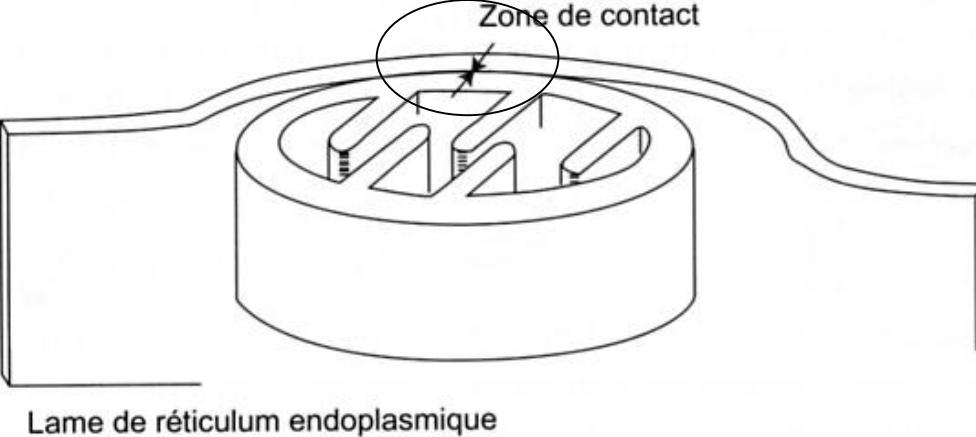
Protéine
mitochondriale
importée



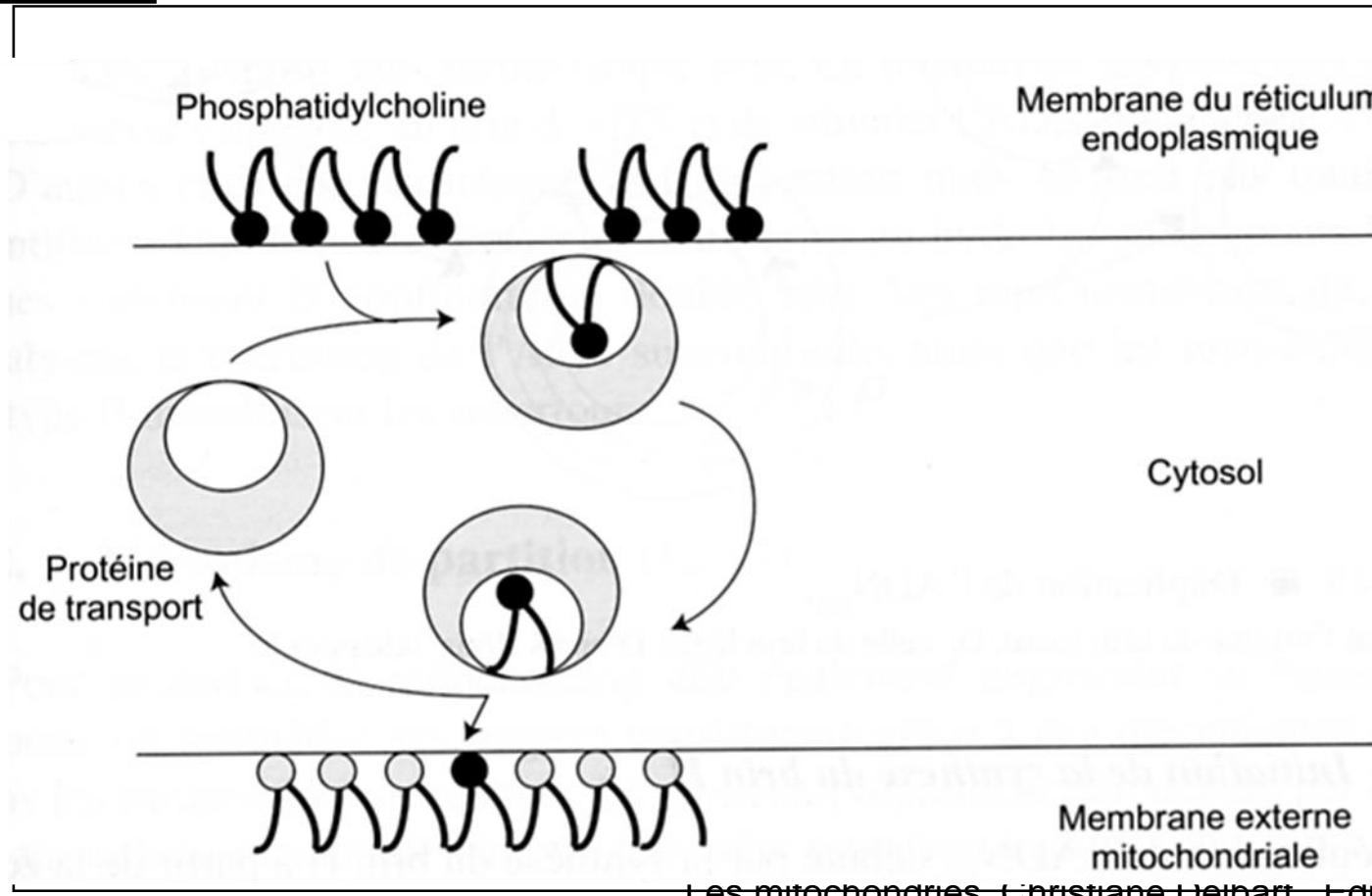
Importation des lipides

- 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?

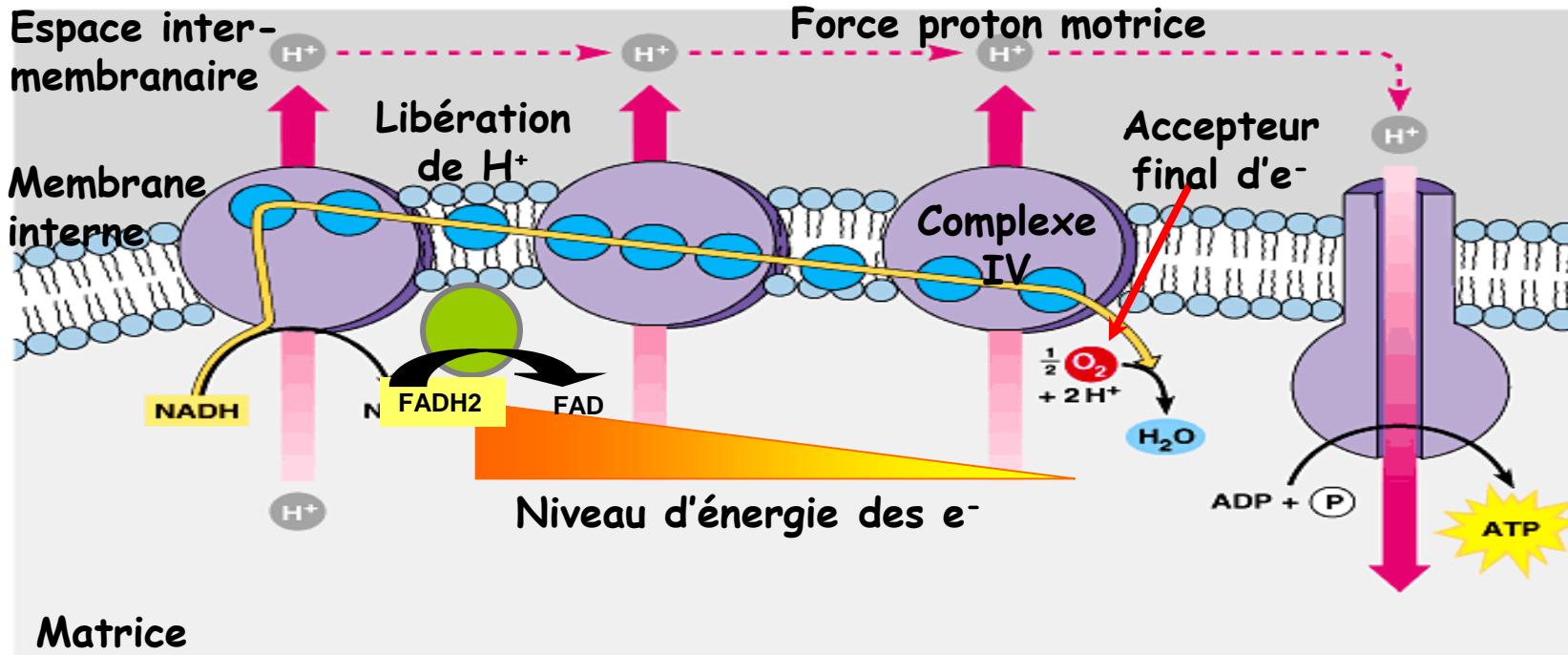
- o Connaître les caractéristiques des mitochondries et de l'ADNmt
- o Avoir compris le renouvellement des mitochondries (division, synthèses et imports)

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





- o Ensemble de 5 complexes protéiques dans la membrane interne de la mitochondrie
- o Des e⁻ capturés à partir de molécules donneuses (NADH, H⁺ et FADH₂) vont circuler à travers ces complexes (réactions d'oxydo-réduction) et générer de l'énergie (force électro-motrice).
- o L'énergie générée va activer des pompes à H⁺ qui vont générer un gradient de H⁺ (force proton-motrice)
- o **Ce gradient de H⁺ sera utilisé pour produire de l'ATP**
- o Processus associé à la consommation d'O₂ et production d'H₂O

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.

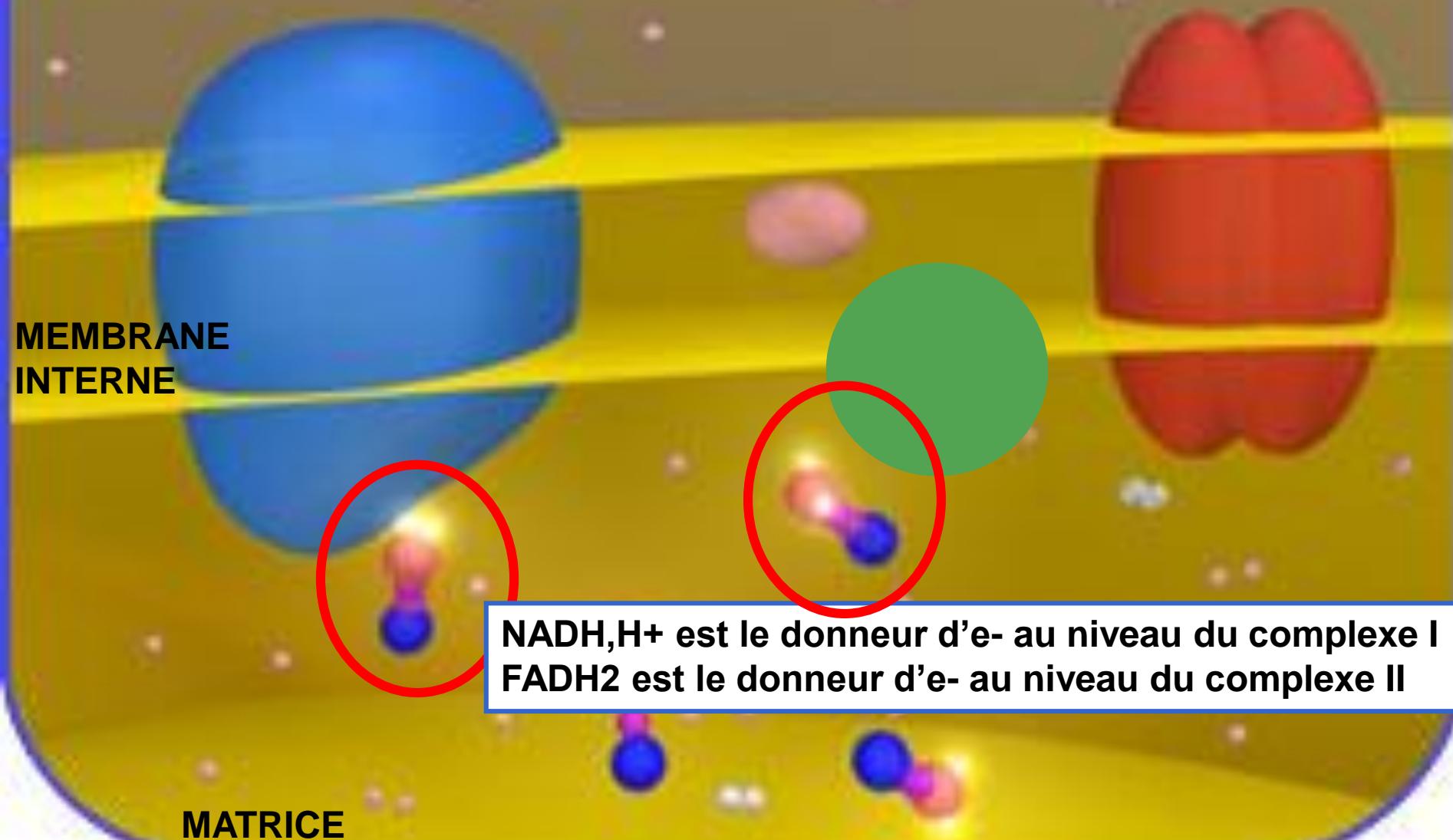
Ubiquinone.

MATRICE

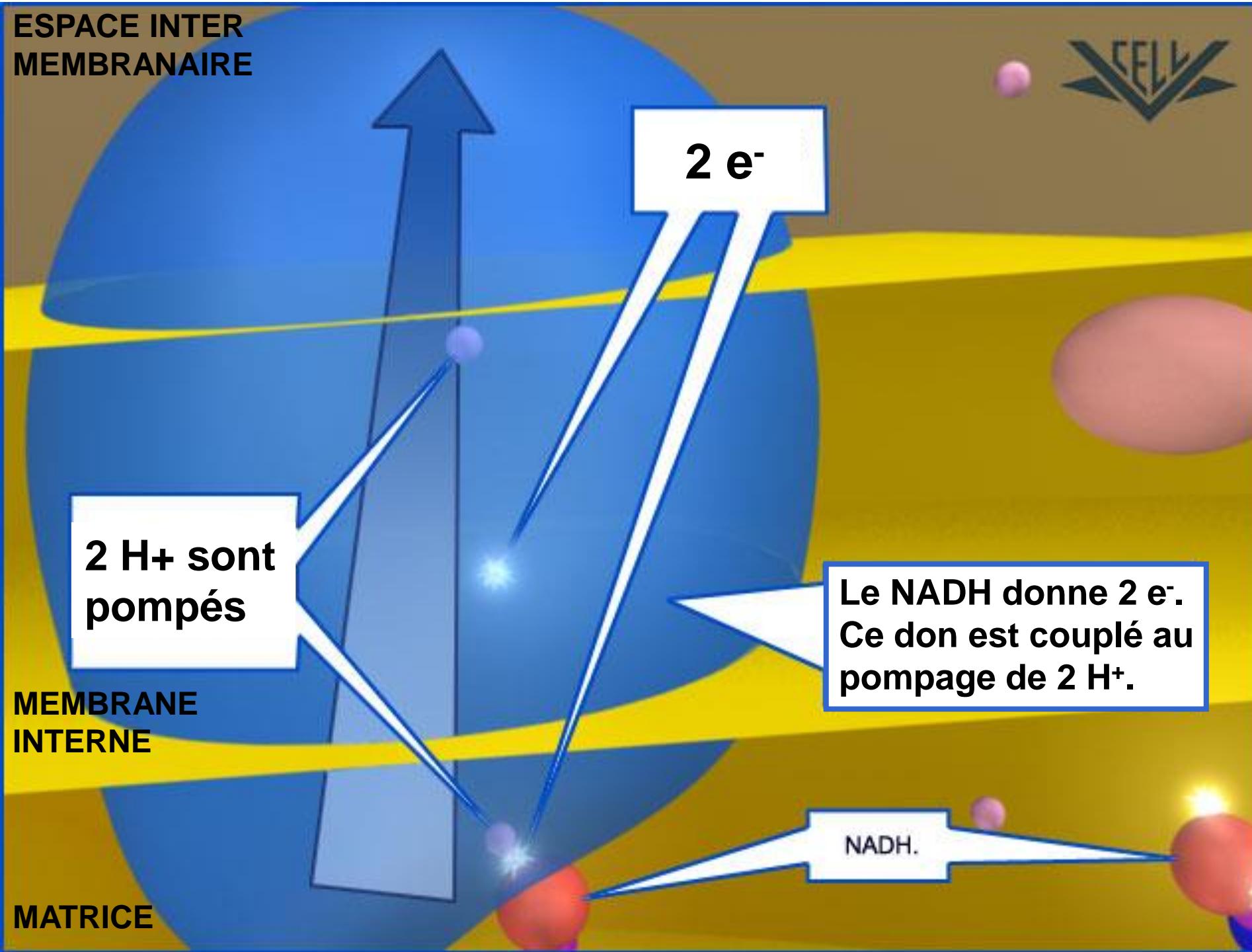
Membrane interne

2

ESPACE INTER
MEMBRANAIRE



ESPACE INTER
MEMBRANAIRE





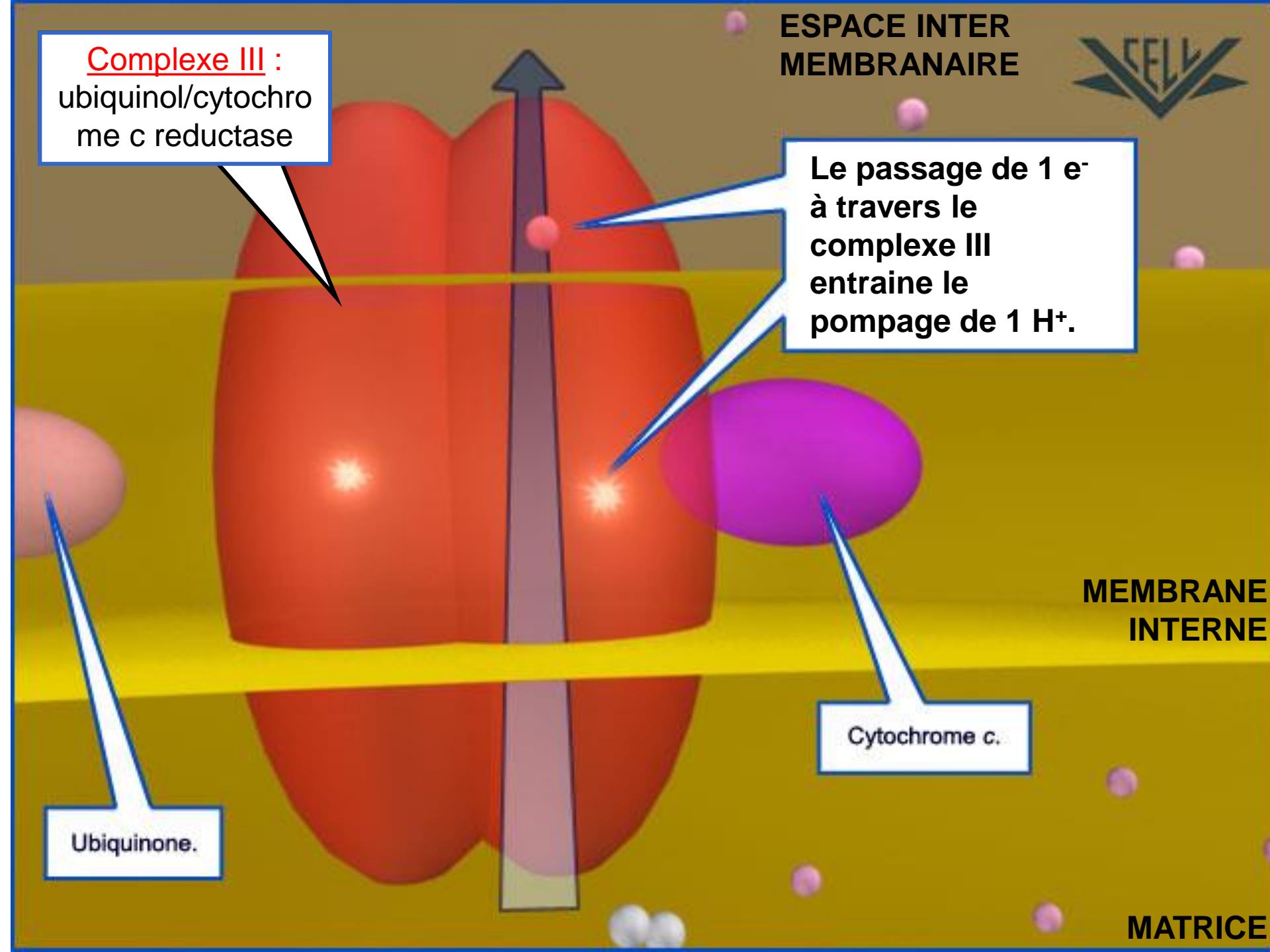
ESPACE INTER
MEMBRANAIRE

L'ubiquinone
transporte 2 e- à la
fois.

MEMBRANE
INTERNE

Complexe I :
NADH/ubiquinone
reductase

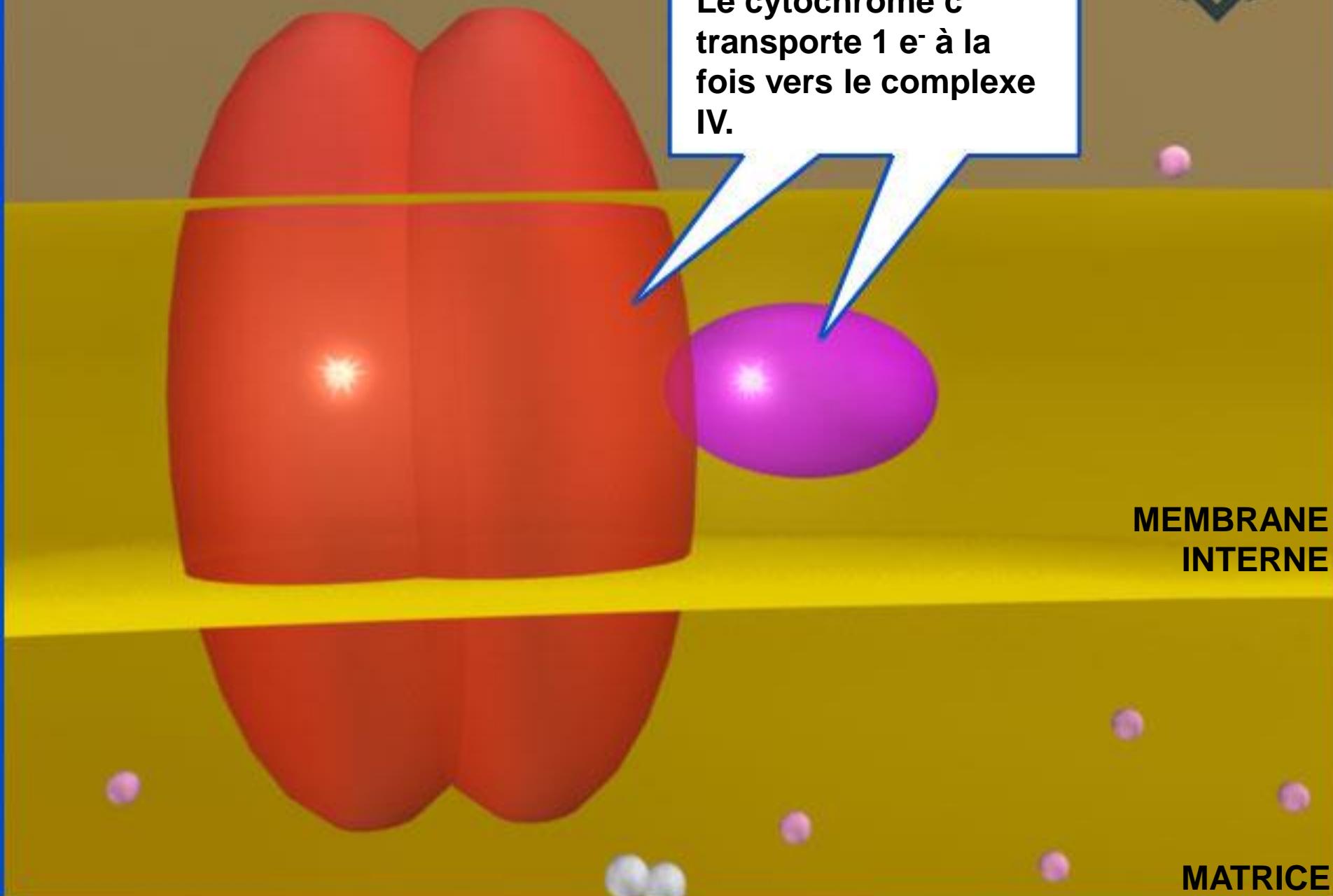
MATRICE



ESPACE INTER MEMBRANAIRE



Le cytochrome c
transporte 1 e⁻ à la
fois vers le complexe
IV.



7

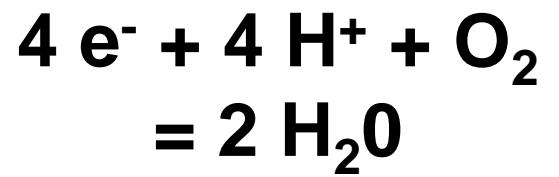
ESPACE INTER
MEMBRANAIRE

4 e⁻

Cytochrome c

Complexe IV : cytochrome
c oxydase

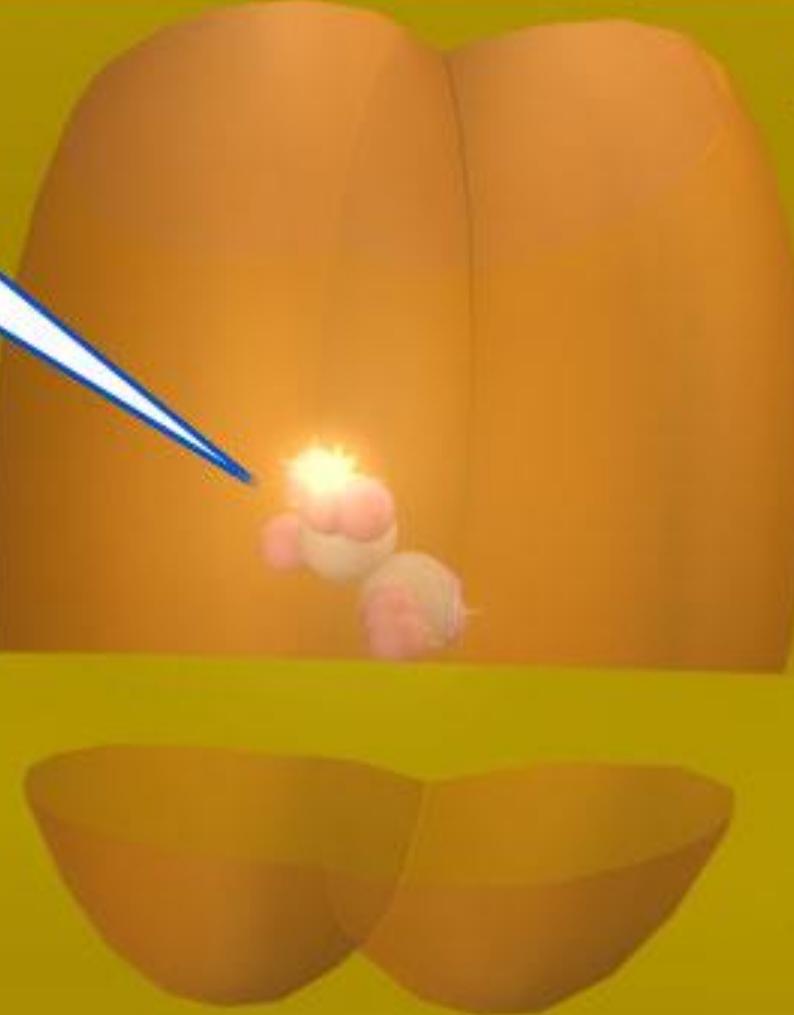
MATRICE



ESPACE INTER
MEMBRANAIRE

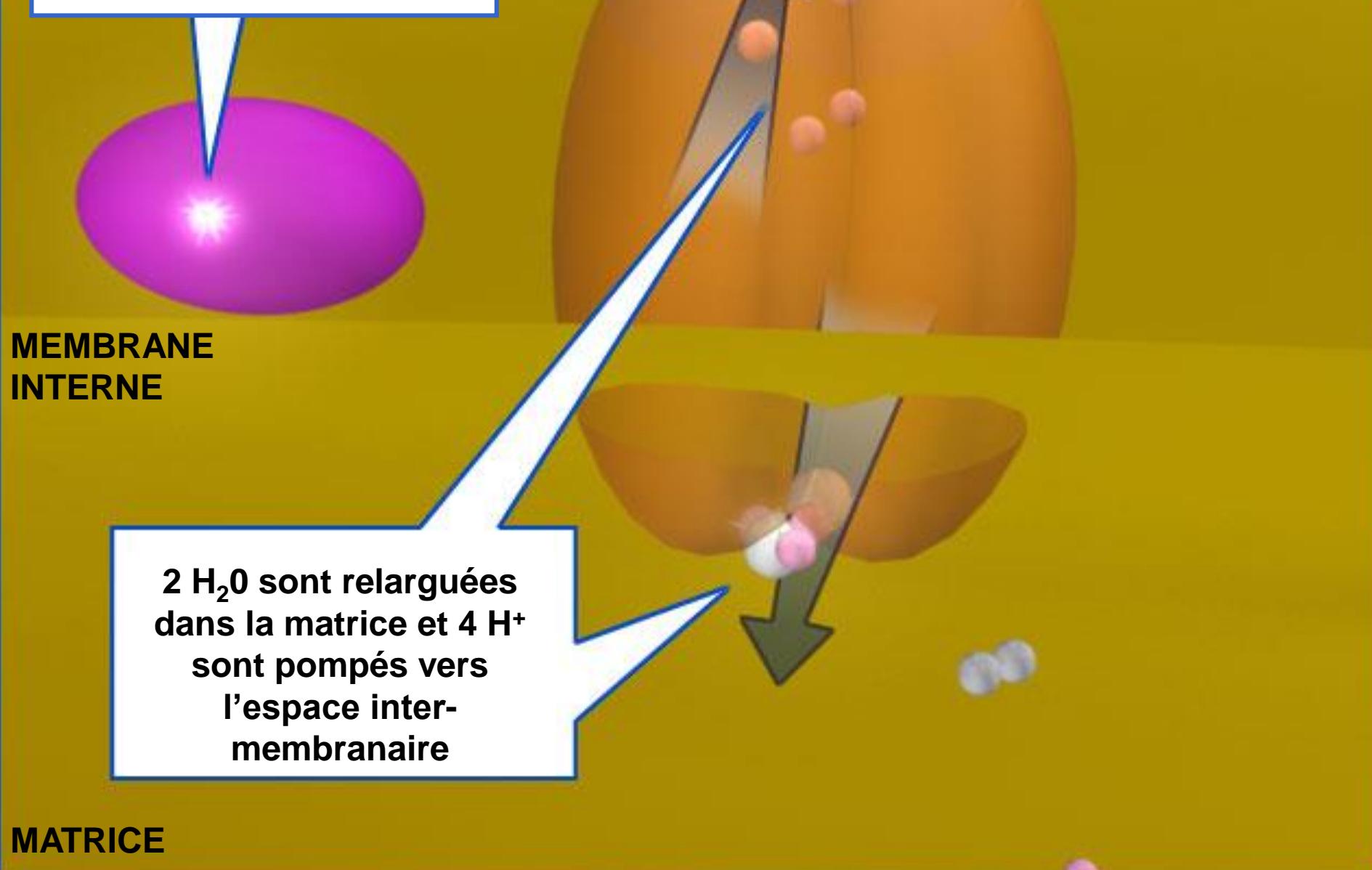
MEMBRANE
INTERNE

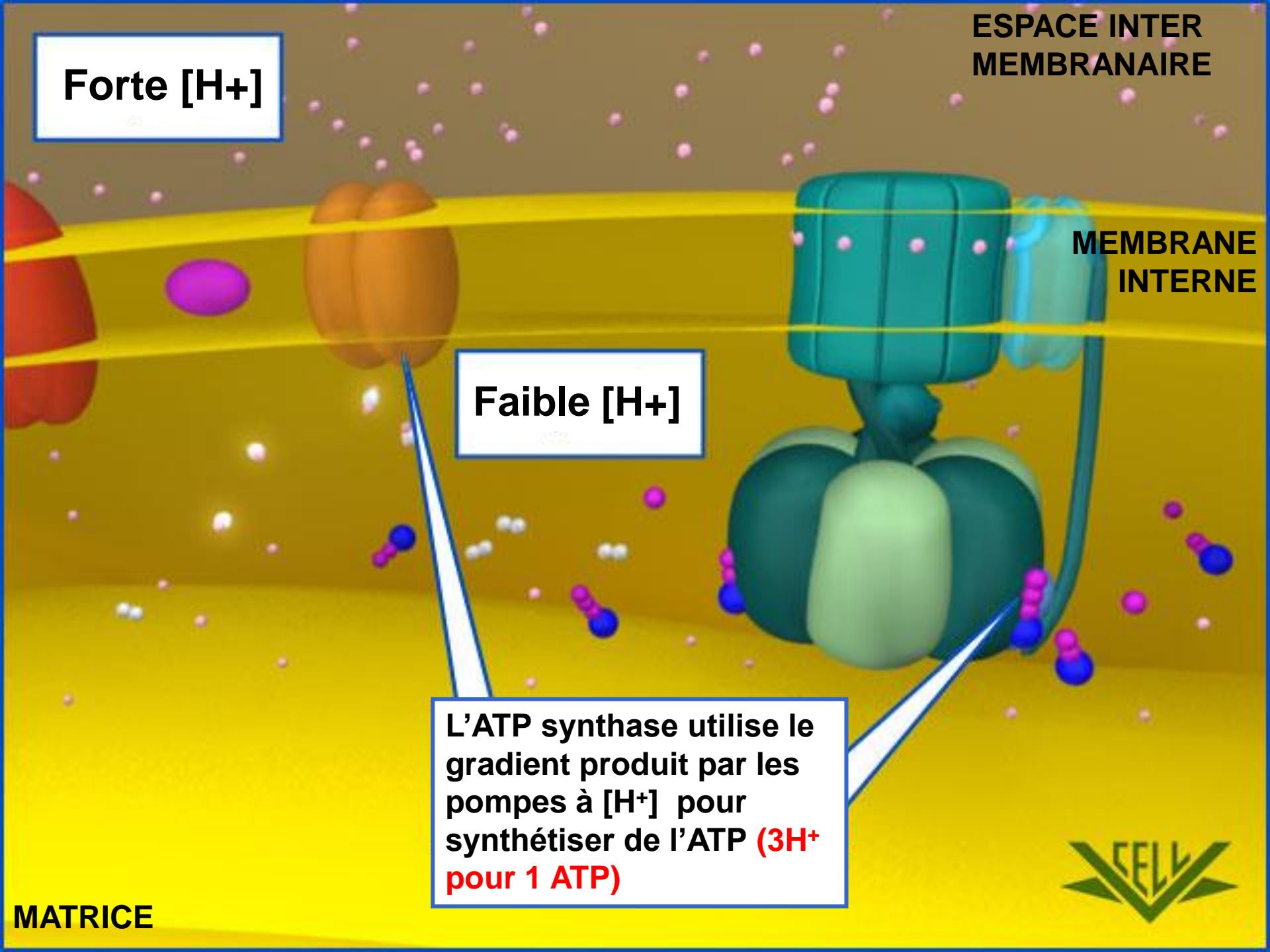
MATRICE



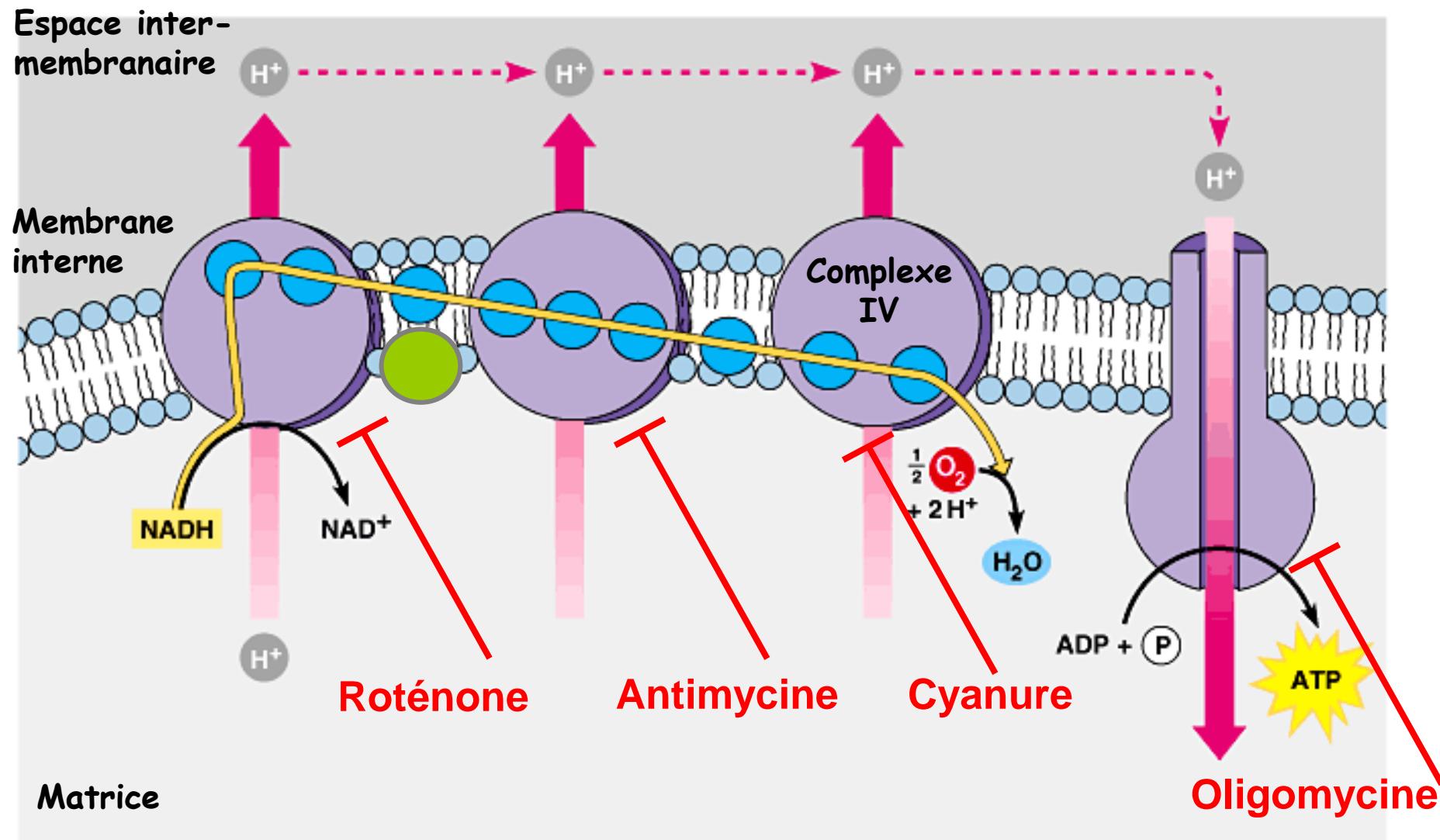
O₂ molecule.

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



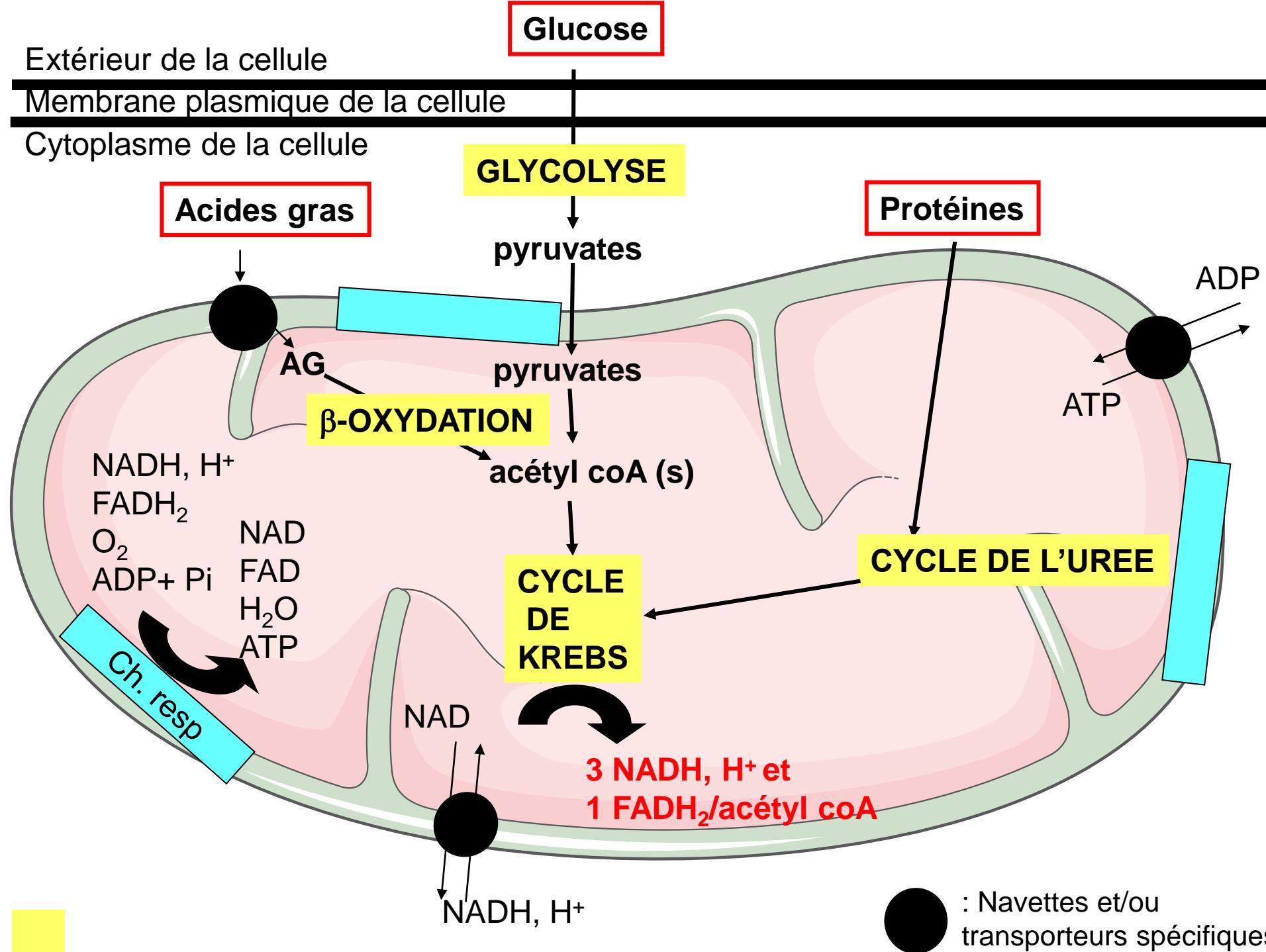


Les inhibiteurs



D'où proviennent les substrats (NADH, H⁺ et FADH₂)?

- o Du métabolisme cellulaire (glycolyse, cycle de Krebs, β -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

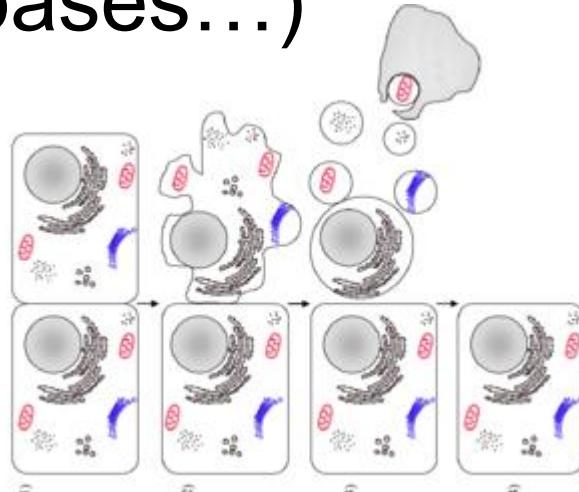
- 2.1. Mitochondries et synthèse des hormones stéroïdes
- Participant, avec le réticulum endoplasmique à la biosynthèse des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol grâce à des cytochromes P450 mitochondriaux.
- 2.2. Production des précurseurs des acides aminés non essentiels

3. Mitochondries et homéostasie calcique

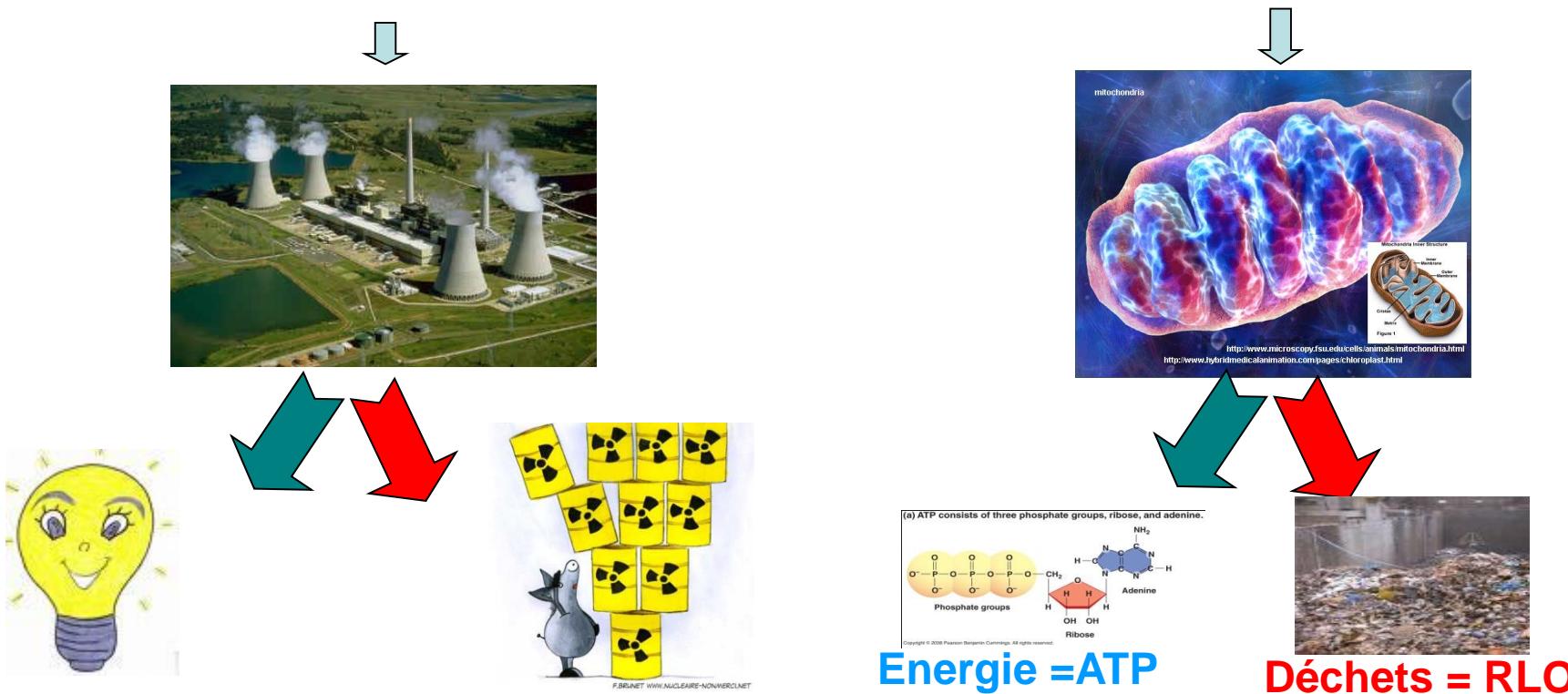
- Les mitochondries, avec le réticulum endoplasmique sont le principal réservoir de calcium
- Régulation de la concentration intracellulaire de calcium. Mécanismes mal connus.
- Transport à travers des canaux ioniques (échangeurs $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$)

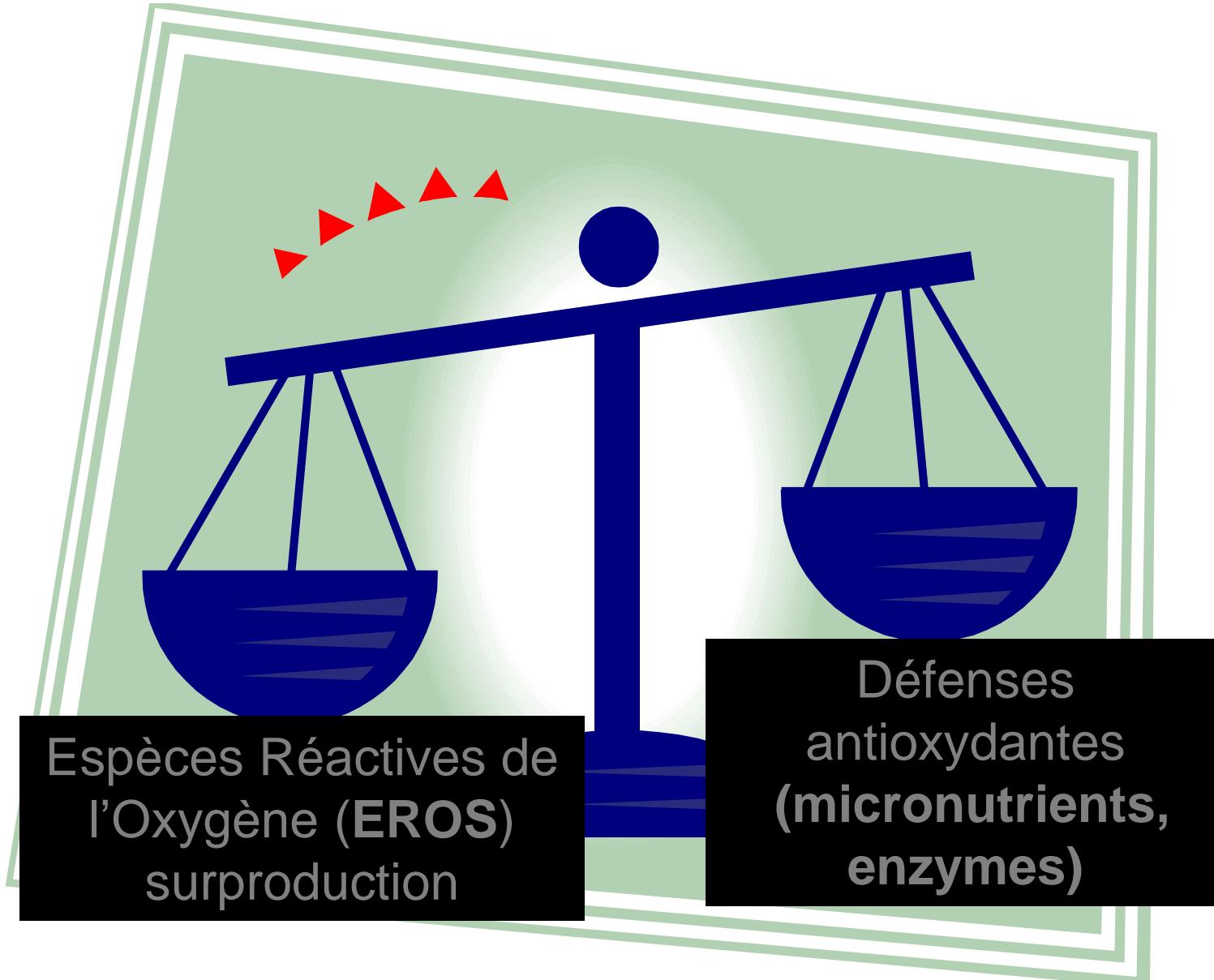
4. Mitochondries et apoptose (mort cellulaire)

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

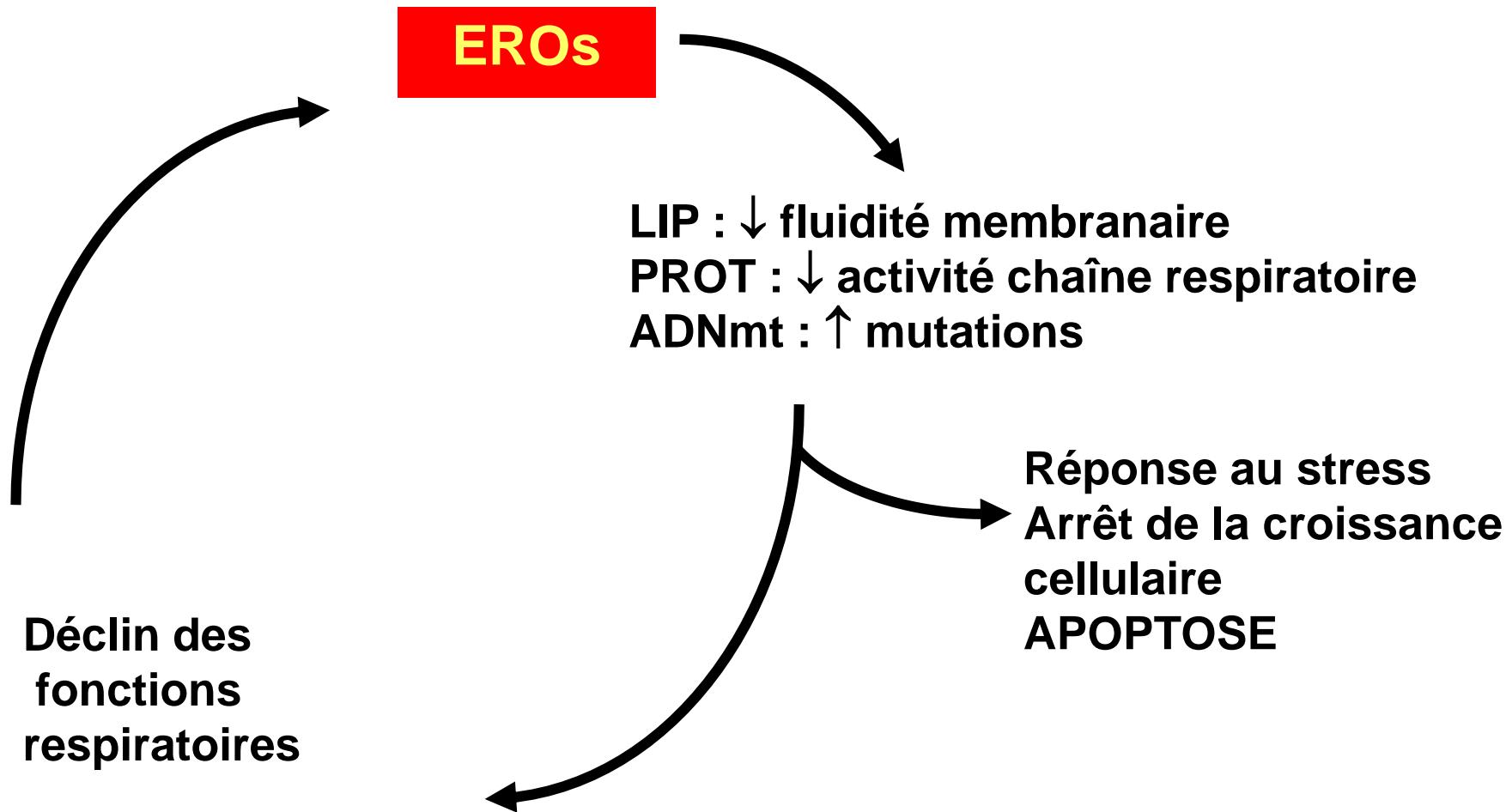


Mitochondries et vieillissement





Les mitochondries sont à la fois source et cible des EROs



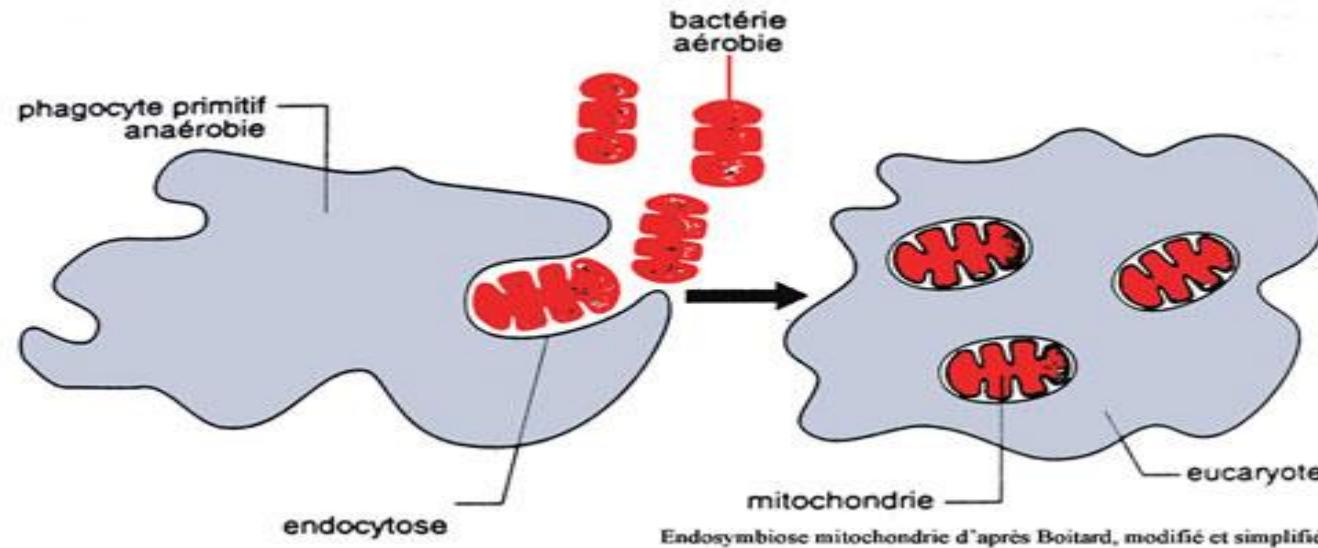
Age, mitochondries et EROs : un cercle vicieux

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 phagocytées. 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 membranes
- 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).

hétéoplasmie

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.