



PREMIERE ANNEE MEDECINE (2020/2021) - MODULE CYTOLOGIE

MITOCHONDRIE

Dr Naouel AILANE

1	Caractéristiques générales	2
2	Origine des MTC	2
3	Etude morphologique de la MTC	3
3.1	En microscopie optique	3
3.2	En microscopie électronique	3
4	Renouvellement des MTC	5
4.1	Division des MTC	5
4.2	Importation de lipides.....	5
4.3	Importation des protéines	5
5	Fonction de la mitochondrie	5
5.1	Respiration cellulaire et synthèse d'ATP	5
5.2	Fonction de synthèse	7
5.3	MTC et homéostasie du Ca ²⁺	7
5.4	MTC et Apoptose	7
6	Perspectives médicales :	7
6.1	MTC et Radicaux libres.....	7
6.2	MTC et Apoptose	8
6.3	MTC et toxicologie :	8

Les MTC sont des organites spécifiques des cellules eucaryotes. Elles représentent le poumon de la cellule par leur rôle majeur dans la respiration cellulaire et constituent une véritable centrale énergétique qui approvisionne la cellule de l'essentiel de son énergie. Paradoxalement et dans certaines circonstances, les mitochondries jouent un rôle dans d'autres processus qui mènent la cellule à la maladie, au vieillissement voire à la mort.

1 Caractéristiques générales

- ✓ Chez l'espèce humaine, les mitochondries sont présentes dans tous les types cellulaires à l'exception du globule rouge.
- ✓ C'est la maman qui transmet son pool mitochondrial compris dans l'ovule à l'embryon. Les MTC paternelles ne se trouvent pas dans l'embryon formé.
- ✓ En fonction de son type et de son état physiologique, une cellule peut contenir entre 1000 à 3000 mitochondries. L'ensemble des mitochondries dans une cellule forme un réseau dynamique et interconnecté appelé « CHONDRIOME ».
- ✓ Le déplacement des mitochondries dans les cellules se fait essentiellement grâce à des interactions avec le réseau des microtubules du cytosquelette.
- ✓ La mitochondrie se démarque du reste des organites cellulaires par la possession de son propre génome sous forme d'ADN circulaire très proche de l'ADN bactérien.
- ✓ Les mitochondries se répartissent en général dans l'ensemble de l'hyaloplasme, elles présentent parfois des localisations préférentielles en rapport avec des besoins énergétiques élevés. En voici quelques exemples:
 - Dans le spermatozoïde, le battement du flagelle est un processus fort consommateur d'énergie. Pour répondre à cette demande, un manchon spiralé et très serré de MTC entoure la base du flagelle.
 - La contraction musculaire dépense beaucoup d'énergie, c'est ce qui fait que les myofibrilles soient littéralement entourées de MTC.
 - Dans les épithéliums absorbants, le transport perméatif à travers la membrane plasmique nécessite beaucoup d'énergie. Les mitochondries prennent un aspect filamenteux et s'insèrent dans les longues invaginations membranaires perpendiculairement à la membrane cellulaire basale pour fournir l'énergie requise.

2 Origine des MTC

La théorie endosymbiotique tente d'expliquer l'origine des mitochondries au cours de l'évolution. Selon cette théorie, les mitochondries ont évoluées à partir de certaines formes de bactéries procaryotes aérobies qui ont colonisé la cellule eucaryote primitive (qui n'était qu'un phagocyte primitif anaérobie) sans être dégradées. Avec le temps, les deux types cellulaires ont formé des relations très serrées et inter-profitables (d'où le terme symbiose) au sein du phagocyte primitif (d'où le terme endo). Cette association a donné naissance à la cellule eucaryote.

Plusieurs arguments viennent appuyer cette théorie :

1. La MTC est un organe à double membrane (la membrane externe serait d'origine cellulaire et l'interne d'origine bactérienne)
2. La MTC ne possède pas de noyau mais 2 à 10 molécules d'ADN circulaire.
3. L'ADN mitochondrial est très différent de l'ADN nucléaire et présente des homologies de séquence avec l'ADN de certaines bactéries.
4. Le code génétique de l'ADN mitochondrial est différent de celui l'ADN nucléaire
5. Le ribosome de mitochondrie (dit mitoribosome) et le ribosome bactérien présentent la même sensibilité à certains antibiotiques.

3 Etude morphologique de la MTC

3.1 En microscopie optique

- ✓ Une MTC mesure 2-10 µm de long et 0.5 à 1µm de large ce qui la rend visible au microscope optique après utilisation de colorants vitaux.
- ✓ Son aspect est variable selon le type et l'activité cellulaire.

3.2 En microscopie électronique

Les mitochondries présentent 4 compartiments (Figure 1). De l'extérieur à l'intérieur on retrouve :

3.2.1 Membrane externe

- ✓ Bicouche lipidique de composition proche de la membrane plasmique.
- ✓ Caractérisée par sa forte perméabilité due à sa richesse en porines. Les porines sont des protéines tunnel laissant passer passivement toutes les molécules dont la taille est inférieure à 10KDa
- ✓ Comporte des complexes protéiques responsables de l'importation de protéines synthétisées dans le cytosol « TOM » pour Translocation Outer Membrane complex (complexe de translocation de la membrane externe) cf. chapitre 3 (Renouvellement des MTC : importation des protéines).
- ✓ Contient des canaux ioniques et des mégacanaux cf. chapitre 5 (Fonctions de la MTC : apoptose).

3.2.2 Espace inter-membranaire ou chambre externe

- ✓ Entre les deux membranes externe et interne
- ✓ Epaisseur : 4 à 7 nm
- ✓ Renferme :
 - des substances métaboliques qui diffusent à travers la membrane externe
 - L'ATP produit par la mitochondrie
 - Des protons pompés dans l'espace matriciel au cours de la phosphorylation oxydative.
 - Des molécules de « cytochrome c » qui fait partie de la chaîne respiratoire et joue un rôle dans l'apoptose.
 - L'enzyme adényl kinase qui catalyse la réaction $ATP+AMP \longrightarrow 2ADP$ qui seront utilisés pour la synthèse de l'ATP.

3.2.3 Membrane interne

- ✓ Bicouche lipidique très différente de la membrane externe (80% protéines, 20% lipides).
- ✓ Ne contient presque pas de cholestérol.

- ✓ Riche en cardiolipine (diphosphatidylglycérol) qui est un phospholipide particulier que seule la mitochondrie est capable de synthétiser. La cardiolipine doit son nom au tissu cardiaque où elle a été découverte. Elle procure à la membrane une forte imperméabilité plus spécialement aux protons ce qui est essentiel à la fonction mitochondriale cf. chapitre respiration cellulaire et production d'énergie.
- ✓ Emet des invaginations à l'intérieur de la matrice : crêtes mitochondriales qui augmentent la surface d'échange entre le milieu intérieur et extérieur de la MTC. Le nombre de crêtes varie selon l'activité cellulaire : plus le métabolisme est augmenté, plus le nombre est important.
- ✓ Contient quatre principaux types de protéines :
 - Les constituants de la chaîne respiratoire
 - Les ATP synthases
 - Des transporteurs spécifiques
 - Les Complexes d'importation des protéines synthétisées dans le cytosol : « TIM » pour Translocation Inner Membrane complex (complexe de translocation de la membrane externe).

Les constituants de la chaîne respiratoire : (Figure 2)

La chaîne respiratoire est une série de complexes protéiques qui assure le transport d'électrons selon le gradient d'oxydo-réduction.

- Complexe I : NADH réductase
- Complexe II : SuccinateQ réductase
- Complexe III : Ubiquinol-Cytochrome C oxydo-réductase.
- Complexe IV : Cytochrome C oxydase.
- L'ATP synthase est parfois appelée complexe V

Il existe deux complexes mobiles :

- Ubiquinone : qui assure la navette entre les complexe I et III et entre les complexe II et III.
- Cytochrome C fait partie de la chaîne respiratoire bien qu'il ne soit pas enchâssé dans la membrane interne et reste libre dans l'espace intermembranaire.

ATP Synthétase ou complexe V ou Complexe F₀-F₁ : Constituée de :

- *La particule F₁* qui a la forme d'une tête sphérique baignant dans la matrice. Elle assure la synthèse de l'ATP à partir d'ADP.
- *La particule F₀* : Tige enchâssée dans la membrane interne et qui accroche la particule F₁. C'est également un canal à protons.

Transporteurs spécifiques :

- Antiport ADP-ATP qui assure la sortie de l'ATP au cytosol après sa synthèse dans la matrice.
- Canaux ioniques.
- Différents symports assurant l'entrée de métabolites dans la MTC.

TIM (Translocation inner Membrane) cf. chapitre 3. Renouvellement de la MTC

3.2.4 Matrice mitochondriale ou chambre interne

Où on retrouve :

Mitoribosomes : (55S : PSU 28S et GSU 39S) différents des ribosomes de la cellule avec plus de protéines que d'ARNr.

ADNmt :

- Circulaire sans introns.

- Comprend 37 gènes qui codent pour 13 protéines essentiellement les protéines de la chaîne respiratoire.
- L'ADNmt qualifie la MTC d'organite semi-autonome, mais en réalité cette autonomie est très limitée par rapport au génome nucléaire.

ARNm et ARNt

Nombreux systèmes enzymatiques :

- Enzymes de la β -oxydation des A.Gras à courtes chaînes (moins de 20 carbones) constituant l'hélice de Lynen.
- Enzymes de l'oxydation du pyruvate en acétyl-Coenzyme A.
- Enzymes du cycle de Krebs.
- Enzymes de la réplication et de la transcription.

Granules denses : des inclusions de calcium et magnésium essentiellement.

4 Renouvellement des MTC

4.1 Division des MTC

Une MTC provient de la croissance et la division d'une autre MTC. La division se fait essentiellement par partition où une crête se prolonge et finit par partager la MTC en deux.

4.2 Importation de lipides

Il existe deux théories:

- ✓ La MTC forme des zones de contact avec le RE et prélève ses lipides.
- ✓ Des protéines porteuses font la navette entre le RE et la MTC pour transporter les lipides.

4.3 Importation des protéines

La majorité des protéines mitochondriales sont synthétisées dans le cytosol. Il existe un signal d'adressage à la mitochondrie constitué d'une trentaine d'AA riche en lysine et arginine en N-Terminale.

Les protéines mitochondriales s'intègrent aux deux membranes quand elles sont transmembranaires ou les traversent pour entrer dans la matrice. Pour pénétrer dans la MTC, les protéines passent à travers des canaux formés par l'association des complexes TOM/TIM. Cette association réalise des zones d'accolement entre les deux membranes de la MTC.

5 Fonction de la mitochondrie

5.1 Respiration cellulaire et synthèse d'ATP

La respiration cellulaire représente l'ensemble des réactions de dégradation de la matière permettant à la cellule de produire de l'énergie avec absorption d'oxygène et dégagement de CO₂.

Les besoins énergétiques quotidiens chez l'Homme sont estimés à plusieurs dizaines de kilos d'ATP. L'essentiel de cet ATP est produit par la MTC.

5.1.1 Les molécules utilisées par la MTC pour la production d'énergie en présence d'oxygène (condition d'aérobiose) (Figure 3)

Le pyruvate : issu de la glycolyse. Le pyruvate pénètre dans la MTC où il est oxydé en acétyl-coA. L'acétyl-coA entre ensuite dans le cycle de Krebs.

Au niveau des muscles striés, lorsque la demande en énergie est augmentée (au cours d'un exercice physique intense) et quand l'apport en O₂ est insuffisant, le pyruvate s'accumule dans le

cytoplasme et se transforme par fermentation en acide lactique : c'est la fermentation lactique (la cellule passe de l'aérobiose à l'anaérobiose).

La fermentation lactique a lieu également au niveau du globule rouge. L'hématie est dépourvue de MTC, elle a recours à la fermentation lactique pour produire l'énergie dont elle a besoin pour accomplir son rôle de transporteur de gaz.

Les acides gras à courte chaîne (C<20) : qui subissent plusieurs tours de β -oxydation selon un ensemble de réaction regroupées sous le terme de Hélice de Lynen. A chaque tour de l'hélice, l'acide gras perd 2 carbones sous forme d'acétyl-coA qui rejoint le cycle de Krebs. L'acide gras restant à (n-2) carbones entre de nouveau dans l'hélice de Lynen et ainsi de suite jusqu'à l'oxydation totale de l'acide gras initial (Figure 4).

Les acides aminés : Le catabolisme des AA se fait grâce au cycle de l'urée. Il se déroule en partie dans le cytosol et en partie dans la matrice mitochondriale. Les AA alimentent le cycle de Krebs avec l'arginino-succinate.

5.1.2 Les étapes de la respiration cellulaire

Deux grandes étapes :

Le cycle de Krebs : encore appelé le cycle tricarboxylique ou cycle de l'acide citrique.

- ✓ Se déroule dans la matrice cellulaire.
- ✓ Alimenté par l'acétyl-coA issu de la glycolyse ou de la β oxydation des acides gras, ou par l'arginino-succinate quand il s'agit du cycle de l'urée.
- ✓ Son rôle majeur est la formation de pouvoir réducteur i.e des métabolites réduits fortement énergétiques : NADH/H⁺, FADH₂.

La phosphorylation oxydative ou l'oxydation phosphorylante :

Se déroule au niveau de la membrane interne et fait intervenir la chaîne respiratoire et l'ATP synthase.

Au niveau de la chaîne respiratoire

- ✓ Débute par la déshydrogénation du NADH/H⁺ qui cède ses deux électrons au complexe I.
- ✓ L'énergie générée par le transfert d'électrons active le complexe I qui pompe les protons vers l'espace intermembranaire.
- ✓ Les électrons seront transportés le long de la chaîne respiratoire dans l'ordre : Ubiquinol puis Complexe III puis Cytochrome C puis complexe IV jusqu'à l'accepteur final qui est l'oxygène pour former l'eau. De même, le transfert d'électrons dans les complexes III et IV provoque le passage de protons vers l'espace intermembranaire générant un gradient de protons de part et d'autre de la membrane interne indispensable à la synthèse de l'ATP.

Remarque : Le FADH₂ cède ses électrons au complexe II. Cette réaction ne s'accompagne pas de sortie de protons. Ceci explique pourquoi une molécule de NADH/H⁺ génère 3 ATP contre 2 ATP seulement pour FADH₂

Synthèse de l'ATP

Le gradient de proton créé tend à ramener les H⁺ vers la matrice. Ceci se fera grâce à l'ATP synthase qui utilise l'énergie du flux protonique pour synthétiser l'ATP à partir d'ADP (3H⁺ pour une molécule d'ATP). L'ATP est ensuite acheminé vers le cytoplasme grâce à des antiports ATP/ADP.

5.2 Fonction de synthèse

La MTC intervient dans la synthèse des hormones stéroïdes dont le cholestérol est le précurseur.

Il s'agit de :

- ✓ Testostérone dans le testicule.
- ✓ Progestérone et d'œstradiol dans l'ovaire.
- ✓ Glucocorticoïdes comme le cortisol dans la glande surrénale.
- ✓ Minéralocorticoïdes comme l'aldostérone dans la glande surrénale.

5.3 MTC et homéostasie du Ca²⁺

La mitochondrie participe (avec le réticulum endoplasmique) également à la régulation de la concentration intracellulaire de calcium.

5.4 MTC et Apoptose

Dans la cellule, l'apoptose est activée selon deux voies : extrinsèque et intrinsèque. La voie intrinsèque est également appelée voie mitochondriale. Il s'agit d'une voie d'activation sollicitée quand la cellule présente une lésion interne tel un dommage de l'ADN. Dans cette voie, les mégacanaux au niveau de la membrane externe s'ouvrent et libèrent le cytochrome C dans le cytoplasme. Une fois en dehors de la MTC, le cytochrome C participe à la formation d'apoptosome, ce dernier déclenche une cascade d'activation des caspases (principales protéines effectrices de l'apoptose) aboutissant à la mort de la cellule.

6 Perspectives médicales :

6.1 MTC et Radicaux libres

La MTC est responsable de la production des principaux radicaux libres dans le corps. Un radical libre est une espèce chimique oxygénée réactive très instable possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche externe. De ce fait, un radical libre est constamment en quête de stabilité qu'il ne pourra atteindre qu'en interagissant avec d'autres molécules pour « VOLER » un ou plusieurs électrons.

Le fonctionnement de la MTC produit inévitablement des radicaux libres dont le principal est l'anion superoxyde (O₂⁻). Ces radicaux libres ont des fonctions biologiques très importantes. En effet, la cellule transforme l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène grâce à l'enzyme superoxyde dismutase. A des concentrations physiologiques, le peroxyde d'hydrogène est très utile pour le système immunitaire. Il est utilisé par les phagocytes comme produit corrosif pour décomposer et tuer les bactéries.

Les radicaux libres produits par la MTC commencent à devenir dangereux pour la cellule quand ils sont produits en excès, ils s'attaquent alors à tous les composants cellulaires y compris la MTC et l'ADN. Les dommages sont très graves menant au vieillissement de la cellule ainsi qu'à son dysfonctionnement. Sur le plan clinique, l'excès de radicaux libres favorise l'installation de pathologie chroniques très lourdes comme le cancer, le diabète, l'insuffisance rénale, Alzheimer, Parkinson...

La prévention contre les effets délétères des radicaux libres passe par une minimisation de leur production. Pour cela un certain nombre de mesures hygiéno-diététiques s'impose : lutter contre le stress, arrêter le tabac, éviter la malbouffe et opter pour une alimentation riche en anti-oxydant (thé, jus de fruit et de légumes), éviter les rayonnements...

6.2 MTC et Apoptose

Au cours de la maladie cancéreuse, les cellules acquièrent une résistance à l'apoptose notamment à la voie mitochondriale. La cellule échappe ainsi au contrôle interne, elle continue à accumuler des anomalies au lieu d'être éliminée. Dans une seconde étape, la cellule échappe au contrôle externe assuré par le système immunitaire pour développer des tumeurs et former des métastases.

6.3 MTC et toxicologie :

Le mécanisme d'action de plusieurs substances toxiques a lieu au niveau de la MTC. En voici quelques exemples:

1. Arsenic : à l'origine d'un empoisonnement lent. Il bloque le cycle de l'acide citrique et donc la production de NADH et FADH₂.
2. Cyanure : hautement toxique, il inhibe la Cytochrome c oxydase (complexe IV).
3. Roténone et Antimycine : ces deux substances entrent dans la composition de pesticides. La roténone bloque le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale alors que l'antimycine bloque le complexe III. Le dysfonctionnement mitochondrial ainsi induit explique en partie la toxicité des pesticides pour le corps.

Figure 1 Ultrastructure de la MTC

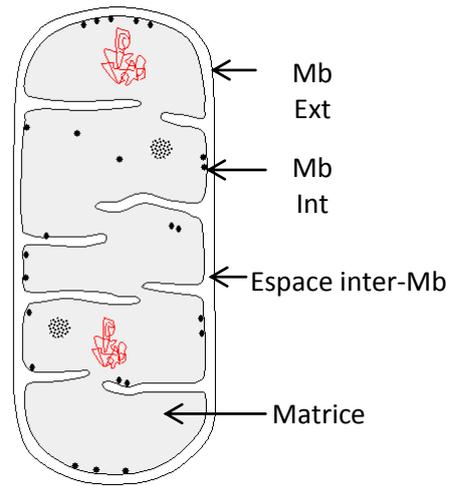


Figure 2 Chaîne Respiratoire

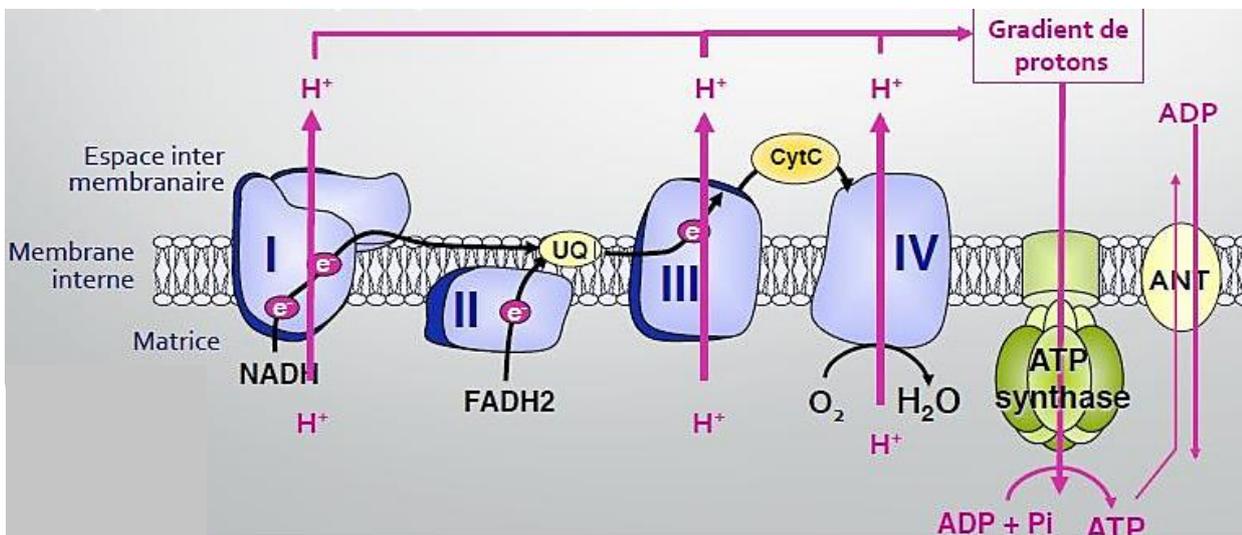


Figure 4 B-oxydation des A.Gras

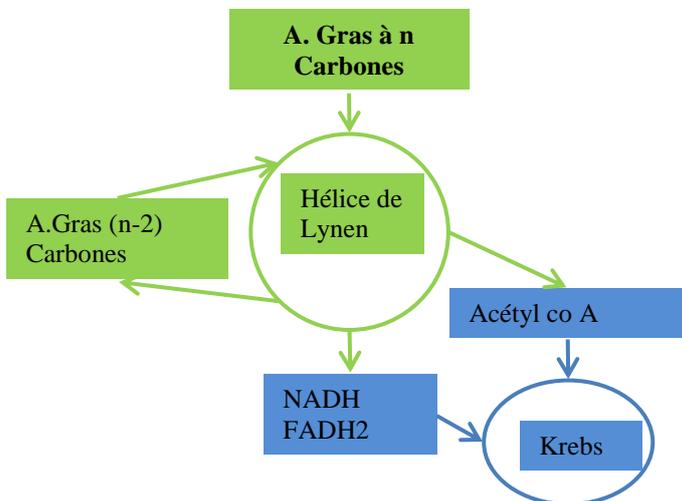


Figure 3

