

La Mitochondrie

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

- Organites cytoplasmiques à double membrane.
- Uniquement chez les eucaryotes.
- Dans tous les types cellulaires, sauf les globules rouges.
- Chaque cellule contient 1000 à 3000 mitochondries selon les types cellulaires.
Ex: -Dans l'hépatocyte, on compte 1700 mitochondries occupant 22% du volume cellulaire.
-Dans l'ovule: 3000.
-Dans la pièce intermédiaire du spermatozoïde: 24.
- Production énergétique de la cellule.
- Possèdent son propre génome.
- Se déplacent grâce aux interactions avec le cytosquelette.
- Le chondriome est l'ensemble des mitochondries d'une même cellule.

Structure

- **Mise en évidence** : Les mitochondries peuvent être étudiées :
 - sans coloration dans les cellules vivantes en microscopie à contraste de phase.
 - En microscopie optique par transmission en les colorant par le Vert Janus (en bleu vif).
 - En microscopie à fluorescence : colorées par les colorants fluorescents comme la rhodamine.

La réaction de Feulgen rend visible l'ADN mitochondrial.

Forme : variable (globuleuse ou filamenteuse). Dans certaines cellules, comme celles de jeunes embryons, les mitochondries ont une forme presque sphérique alors que dans d'autres comme les fibroblastes, ce sont des structures allongées, en forme de filaments.

Taille: varie en fonction du type cellulaire, dans la plus part des cellules elle est comprise entre 1 à 2 µm de longueur pour 0,5 à 1 µm de diamètre.

La taille se modifie au cours du cycle (de 0,2 à 2µm), Dans les cellules sécrétrices.

La distribution: - Différente en fonction du type cellulaire.

- Correspond aux zones de haute consommation énergétique
- dans les tubes contournés du rein, elles se disposent à la base des cellules sous la forme de bâtonnets basaux perpendiculaires à la membrane cellulaire basale.
- Dans l'entérocyte, les mitochondries se retrouvent à chacun des deux pôles de la cellule.
- Dans la cellule musculaire striée, elles se disposent en face du disque A des myofibrilles.
- Dans les cellules visuelles de la rétine, elles siègent dans l'article interne.
- Dans la cellule hépatique, elles se répartissent de façon uniforme dans le cytoplasme.

La disposition des mitochondries est particulièrement remarquable chez les spermatozoïdes, ou elles sont localisées dans la pièce intermédiaire de la cellule juste à l'arrière du noyau.

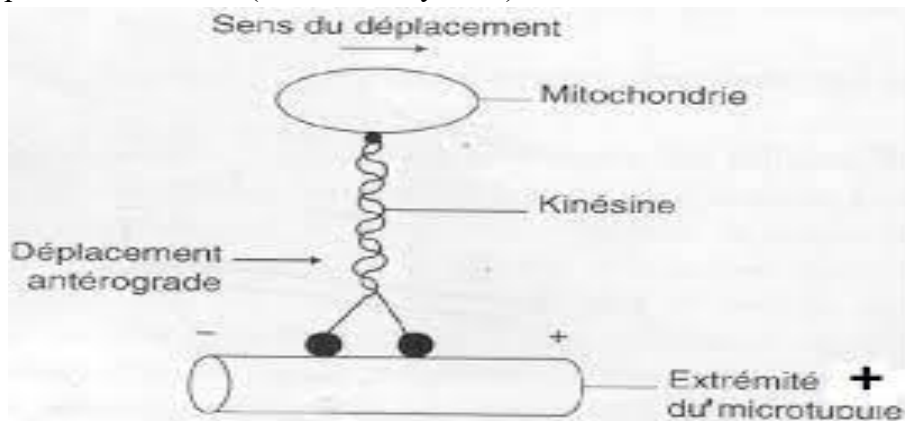
Mouvements des mitochondries

La microcinématographie (observation des cellules vivantes), en accéléré en contraste de phase de fibroblastes en culture, a révélé que les mitochondries sont des organites **dynamiques**. Animées de mouvements incessants, ces dernières vont d'un endroit à un autre, se recourbent se redressent se tordent se fragmentent en bâtonnets plus courts ou bien fusionnent en bâtonnets plus longs.

Au cours de la mitose somatique les mitochondries modifient leur comportement : les mouvements se ralentissent.

Elles se distribuent entre les deux cellules filles d'une manière approximativement égale au cours de la cytotéière.

Le cytosquelette à un rôle important dans les mouvements des mitochondries, par les protéines motrices (kinésine et dynéine) de microfilaments d'actine ou microtubules.

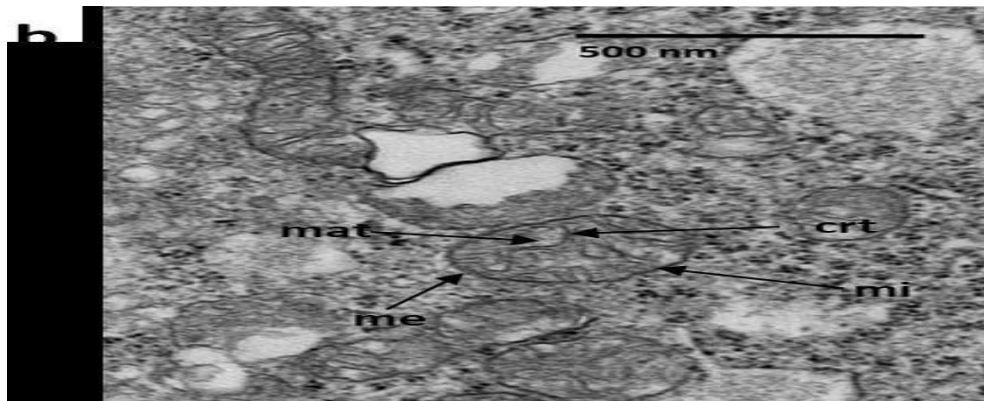


Déplacement des mitochondries.

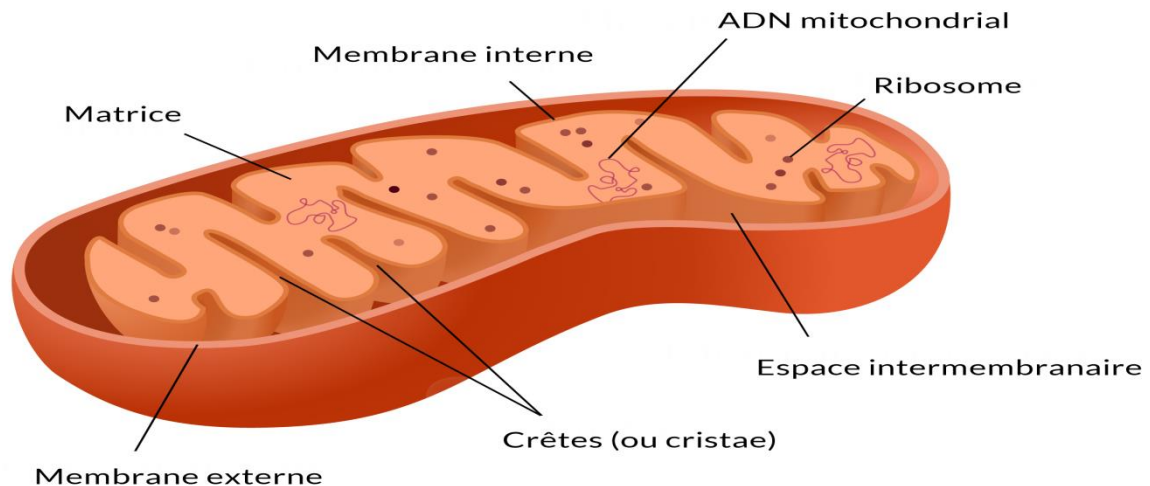
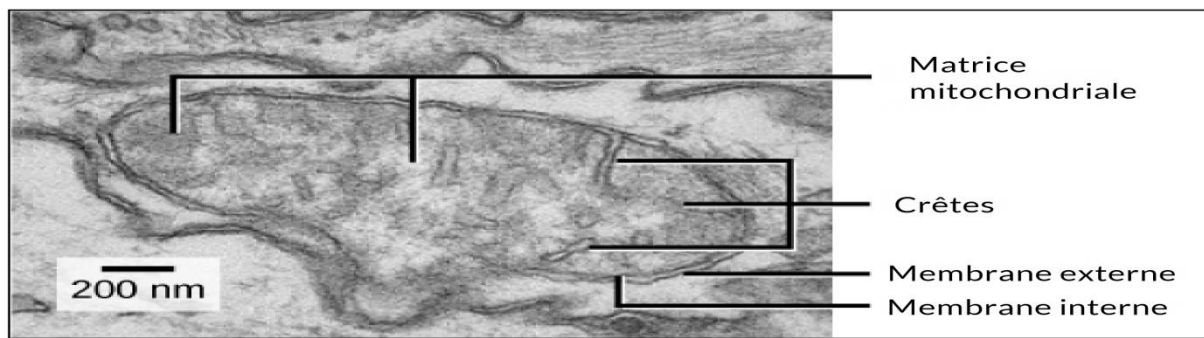
En microscopie électronique :

La mitochondrie est constituée de:

1. membrane interne.
2. membrane externe.
3. contenu inter membranaire.
4. matrice.



Les crêtes mitochondriales



Composition chimique

Les mitochondries sont récupérées au deuxième culot d'une ultracentrifugation différentielle.

Les quatre sous fractions:

1. membrane interne.
2. membrane externe.
3. contenu inter membranaire.
4. matrice.

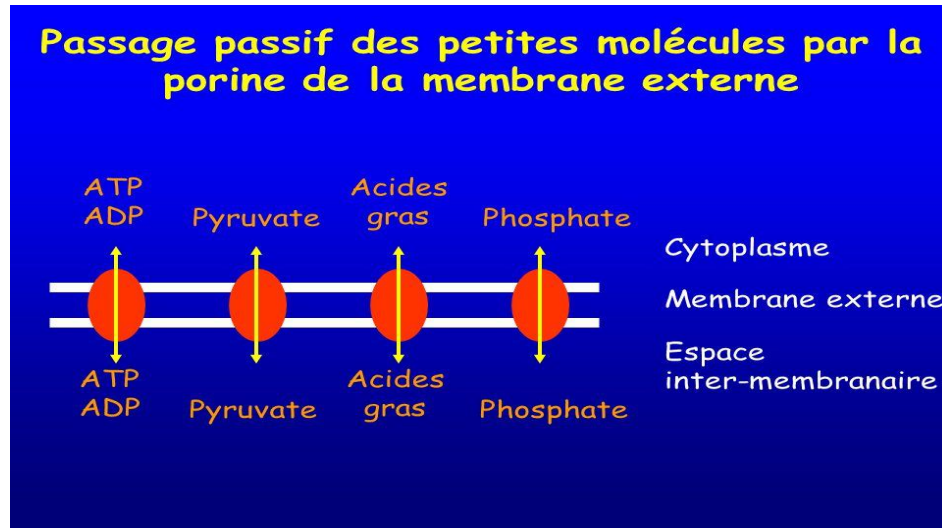
Sont obtenues après une ultracentrifugation sur gradient de densité.

1. La membrane externe

- a une composition proche de celle de la membrane plasmique.
- est une bicouche lipidique de 5 à 7nm d'épaisseur.
- Elle comporte 60% de protéines et 40% de lipides (principalement phospholipides insaturés et un peu de cholestérol).
- Elle possède des protéines de transport mais également des enzymes et des récepteurs protéiques (pour la reconnaissance et l'importation de protéines dans les mitochondries).
- (en particulier elle contient des enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides).
- La membrane mitochondriale externe se caractérise donc par une forte perméabilité due à la présence de protéines à plusieurs domaines

transmembranaires, **les porines** (pores volumineux d'un diamètre de 2 à 3 nm) appartenant à la catégorie des "conductines" ou "protéines tunnel".

- Chaque porine définit un canal aqueux traversant la bicouche lipidique et laissant passer toutes les molécules de masse moléculaire égale ou inférieure à 7KDa.
- Des transporteurs de protéines impliquées dans l'import des protéines et des translocases (Translocase of the Outer Membrane, TOM).
- la membrane externe est perméable aux protons.



2. L'espace inter-membranaire

C'est un espace d'une épaisseur de 4 à 7 nm dense.

Il renferme:

- des ions et des protons
- le cytochrome c jouant un rôle dans l'apoptose
- des enzymes de type kinases, qui catalysent la phosphorylation de diverses molécules.

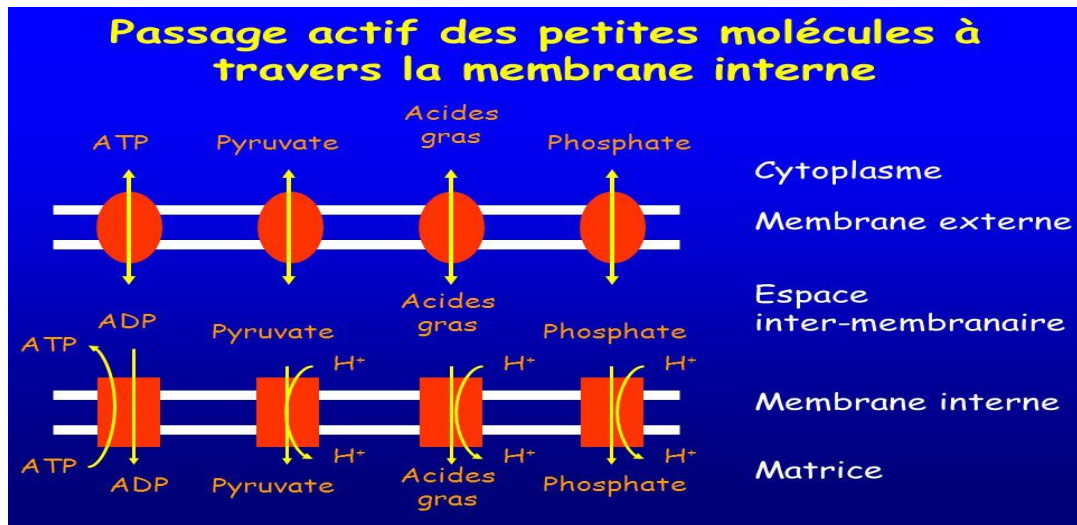
On note en particulier la présence d'adényl-kinases qui catalysent la phosphorylation de l'AMP en ADP suivant la réaction : $AMP + ATP \rightleftharpoons 2 ADP$

- Possède aussi des composants impliqués dans l'apoptose: caspases.

3. La membrane interne

- Est une bicouche lipidique de 5 à 6 nm.
- Possède une organisation très différente de celle de la membrane externe.
- Est composée de 80 % des protéines et 20 % des lipides.
- Comporte une classe de lipides particuliers : les cardiolipines (diphosphatidylglycérol) phosphatidylcholine.
- Les cardiolipines sont responsables de l'imperméabilité de la membrane interne aux ions et protons.
- Présente des replis complexes appelés crêtes mitochondriales projetés dans la matrice.
- Est riche en transporteurs et complexes protéiques enzymatique.
- Contient aussi des translocases (Translocase of the Inner Membrane, TIM), impliquées dans l'import des protéines.
- Comporte également des protéines de découplage ou UCP (Un Coupling Protein) qui assurent le transport des protons H^+ de l'espace inter membranaire vers la matrice.

- A une Faible fluidité (passage actif).



4. Matrice mitochondriale

- elle occupe la chambre interne,
- est finement granuleuse et légèrement dense en microscopie électronique.
- Elle contient : des mitoribosomes qui ressemblent aux ribosomes bactériens.
- des molécules d'ADN circulaire (ADNmt) des ARN messager et ARN de transfert.
- des granulations denses et irrégulières, formées par l'accumulation de cations, calcium et magnésium.
- de nombreux systèmes enzymatiques.

4.1. ADN mitochondrial

- Les mitochondries possèdent leur propre génome (ADNmt).
- L'ADN mitochondrial est une molécule circulaire de 16569 pnb, qui ne possède pas de partie non codante :
 - Il contient 37 gènes codant pour :
 - 13 sous-unités de la chaîne respiratoire.
 - 22 ARN transfert.
 - 2 ARN ribosomiaux (12 S 16 S).
- 1 à 10 % des protéines mitochondriales sont synthétisées dans la matrice.
- l'ADN mitochondrial est d'origine maternelle.
- mute 10 à 20 fois plus que l'ADN nucléaire.

Fonctions

La mitochondrie joue un rôle dans:

- La production d'énergie sous forme d'ATP.
- La synthèse d'hormones stéroïdes.
- L'apoptose.
- L'homéostasie calcique.
- La thermorégulation.

1. Production d'énergie sous forme d'ATP

Par oxydation des acides gras, Ou par la glycolyse.

- a. **Phosphorylation oxydative** : est la mise en réserve sous forme d'un composé à potentiel énergétique élevé, l'ATP, par phosphorylation de l'ADP.

La phosphorylation est couplée à l'oxydation, le phénomène est donc décrit sous le nom de phosphorylation oxydative.

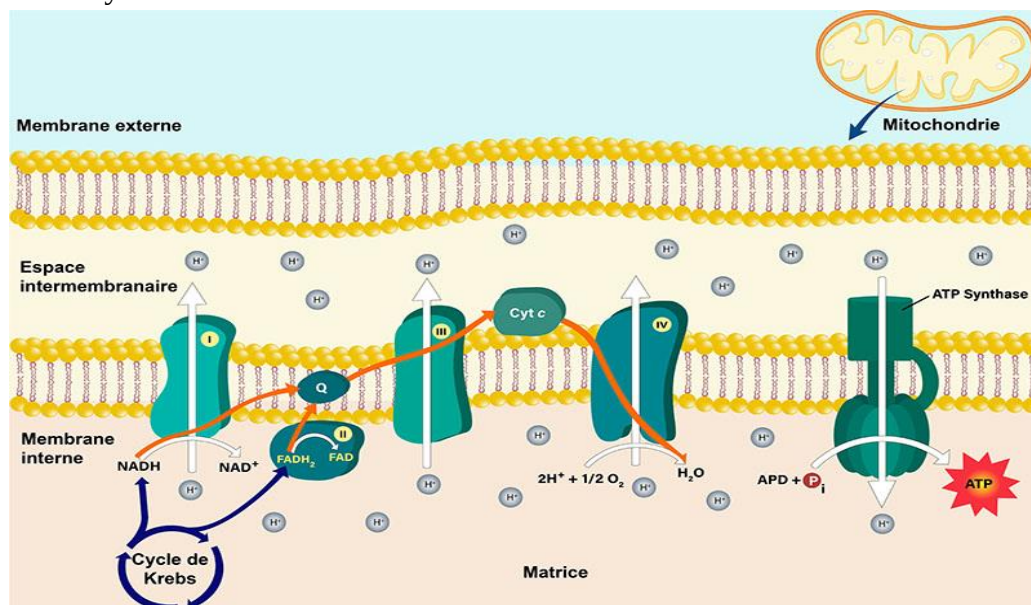
b. **La chaîne respiratoire** : est l'ensemble de complexes protéiques responsables de la phosphorylation oxydative.

Le transfert des électrons le long des complexes de la chaîne respiratoire permet le pompage des protons au travers de la membrane interne.

La synthèse d'ATP est couplée au transfert des électrons par le gradient de protons.

c. **ATP synthase** : La Fo-F1 ATPase est une pompe ionique inversée visible en microscopie électronique, faisant passer les protons de l'espace intermembranaire à la matrice. Ce passage permet la production d'ATP.

Elle est constituée d'une sous-unité F₀ intra-membranaire qui joue de rôle de canal protonique, d'une sous-unité F₁ baignant dans la matrice mitochondriale et qui possède une activité ATP-synthétase.



2. Stockage du calcium

Les mitochondries sont avec le réticulum endoplasmique lisse, le principal réservoir du calcium.

La mitochondrie est capable de capturer le calcium, de le stocker dans la matrice et de le libérer dans le cytosol.

A partir de canaux ioniques dans la membrane interne, PTP (permeability transition pore), et des échangeurs Na/ca.

L'ouverture des mégacanaux et la libération massive d'ions calcium sont les premiers événements qui peuvent conduire à l'apoptose.

3. Synthèse des hormones stéroïdes

Les cellules glandulaires endocrines qui sécrètent les hormones stéroïdes (œstrogènes, progestérone, testostérone, corticostérone...) possèdent des mitochondries, ces dernières interviennent dans le début de la synthèse.

Les molécules de cholestérol pénètrent dans la matrice par des transporteurs,

La famille des cytochromes P450 située dans la membrane interne intervient dans l'hydroxylation du cholestérol en prégnénolone.

Les cytochromes P450 sont des hémoprotéines (Fer) qui utilisent l'oxygène pour hydroxyler des molécules.

Le prégnénolone ressort de la matrice mitochondrial en direction du cytosol.

Dans le cytosol, sous l'effet de la deuxième famille de cytochrome P450 du réticulum endoplasmique lisse, il est transformé en divers métaboliques intermédiaires :

-soit il donne des stéroïdes sexuels.

-ou ce métabolique intermédiaire peut retourner à la matrice mitochondriale et sous l'effet de la troisième famille de cytochromes P450 ils sont transformés en cortisol ou aldostérone.

4. Rôle de la mitochondrie dans l'apoptose

La mitochondrie et le cytochrome c jouent un rôle capital dans la mort cellulaire programmée.

Suite au « signal de mort », plusieurs protéines Bax s'assemblent et forment un pore de perméabilité dans la membrane externe de l'enveloppe mitochondriale.

Le pore de perméabilité ainsi créé permet la fuite du cytochrome c.

Dans le cytoplasme, cytochrome c participe à l'assemblage d'un complexe protéique, l'apoptosome, recrutant des protéases aboutissant à la destruction de la cellule.

5. Thermorégulation

L'activation des protéines UCP (Un Coupling Protein) conduit à la production de chaleur thermogénèse. Ces phénomènes sont importants dans le tissu adipeux brun.

Biogenèse

Théorie de l'endosymbiose : les mitochondries dérivent des bactéries aérobies qui ont été phagocytées par la cellule eucaryote primitive. Les mitochondries proviennent de la division des mitochondries préexistantes (héritées de l'ovule) et se divisent de manière indépendante sous contrôle du noyau. La division mitochondriale est précédée par une duplication de l'ADN mitochondrial.

Les mitochondries se divisent selon deux modalités:

-La partition, débute par la croissance d'une crête partageant la matrice en 2.

-La segmentation, qui se fait par l'étranglement de l'organite.

Pathologies des mitochondries

Les maladies mitochondriales liées à l'ADN mitochondrial touchent 1 naissance sur 10 000 et touchent les deux sexes. La transmission est maternelle. L'effet dépend du nombre de mitochondries touchées.

Les maladies mitochondriales liées au génome nucléaire touchent 1 500 protéines mitochondriales codées par le noyau.

Les tissus atteints sont ceux à gros besoins énergétiques (cerveau, muscles squelettiques, cœur...).

Des maladies en rapport avec un trouble de chaîne respiratoire mitochondriale, secondaire à une mutation des protéines mitochondriales

Ex: Neuropathie optique de Leber : il s'agit d'une neuropathie optique d'origine génétique qui commence habituellement par une diminution progressive et bilatérale de la vision chez des patients jeunes.

Apoptose ou mort cellulaire programmée

est le processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal (intra ou extracellulaire).

L'apoptose affecte en général des cellules isolées, aboutissant à un processus de condensation et de fragmentation.

Les premières manifestations morphologiques se caractérisent par une compaction et une marginalisation de la chromatine nucléaire, une convulsion des membranes nucléaire et cytoplasmique, une condensation du cytoplasme.

Le noyau se fragmente ensuite, chaque fragment entouré d'une double enveloppe.

Des corps apoptotiques (éléments cytoplasmiques et nucléaires) sont ensuite relargués, et vont être phagocytés par les cellules voisines.

