

MITOCHONDRIES

I Généralités

- Organites spé des cellules eucaryotes
- dans toutes les c sauf GR
- jusqu'à 2000 mito/c
- se trouvent dans des zone de haute conso NRJ
- Réseau cytoplasmique = **mitochondriome**
- e déplacent grâce au cytosquelette
- En Mitose, elles sont réparties au hasard dans les 2 cellules filles
- Élimination dans la cellule par **autophagie**



L'hypothèse est que les mitochondries étaient des bactéries qui sont entrées en symbiose avec la cellule → **origine endosymbiotique**

Fonctions :

- **prod NRJ** en présence d'oxygène : synthèse et stockage d'ATP → respiration cellulaire
- Impliquées dans le mécanisme de mort par **apoptose**
- **Synthèse de métabolites** (hormones stéroïdes, PL, aa)
- **Régulation de la concentration en calcium**

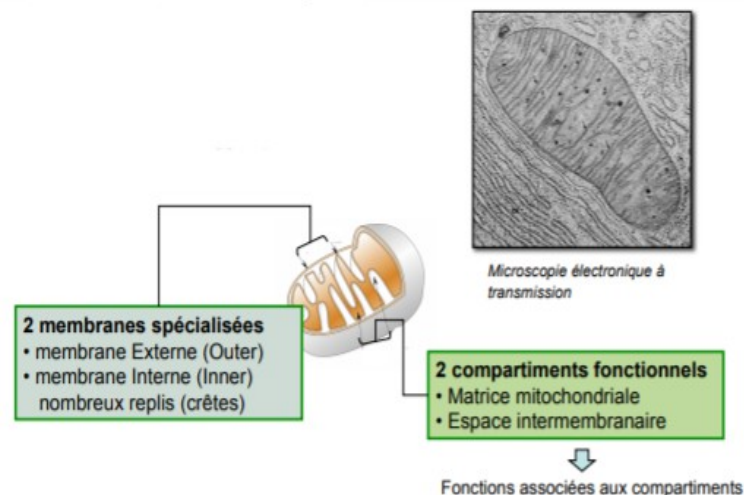
II Structure dynamique des mitochondries

Organite clos avec double membrane : **2 bicouches lipidiques**

- mb externe : outer mb
- mb interne : Inner mb, nombreuses crêtes

2 espaces fonctionnels :

- la **matrice** mitochondriale
- l'**espace inter mb**



Forme variable

Diamètre : **0,5-1 μm**

Organisées en **réseau**

Mitochondriome → réseau dynamique qui va s'adapter aux conditions physiologiques

Quand on a **besoin d'NRJ** → **fusion**

Quand on a – **besoin d'NRJ** → **fission**

Les cycles de fusion ↔ fission permettent l'échanges de protéines, lipides et ADN.

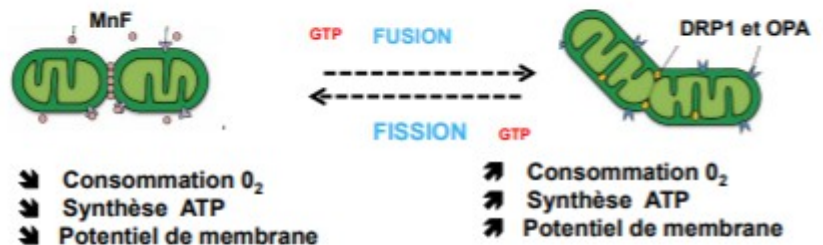
Utilisation de GTP !

Dynamisme grâce à :

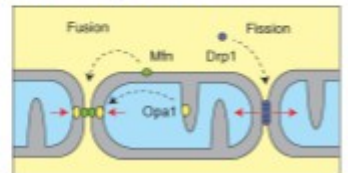
- **GTP**
- **Dynamines : Mitofusine (Mfn), DRP1, OPA1**

DYNAMIQUE DES MITOCHONDRIES

MITOCHODRIOME = Réseau dynamique (\neq formes et mouvement)
Morphologie change en fonction des conditions cellulaires



Cycle de Fusion/Fission : échange de protéines/lipides/ADN
famille des dynamines
Mitofusine (Mfn), DRP1, OPA1

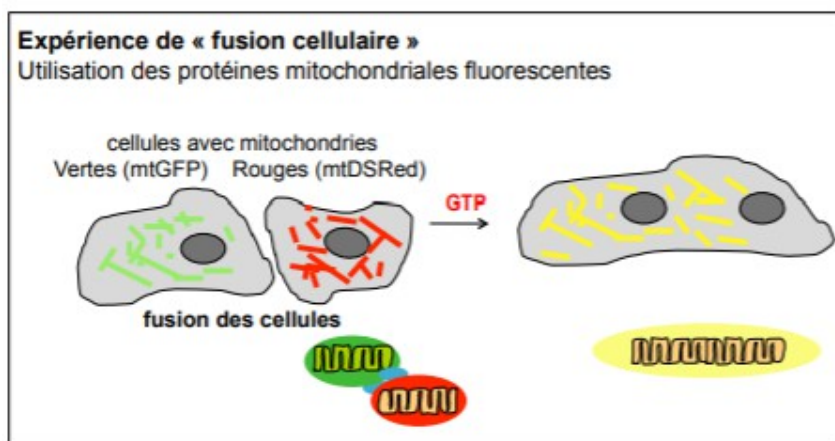


Mise en évidence de la fusion des mitochondries :

On a utilisé des protéines mitochondriales fluo qui nous permettent d'obtenir des cellules avec des mitochondries vertes et d'autres avec des mito rouges.

On a fusionné le cytoplasme des 2 cellules. Si on donne du GTP, on s'aperçoit que le fuseau de mitochondrie devient jaune (vert + rouge)

Mise en évidence de la fusion des mitochondries



Analyse d'échantillons anciens : ADN mito **très bien conservé** (mieux que l'ADN nucléaire)

III.C Membranes mitochondriales

III.C.1 Membrane externe = outer membrane

- Relativement perméable : transport passif

- Compo de la membrane :

→ **Porines** : transport passif peu spé, molécules de petites taille (< 5 000 Da : ATP, ADP, Pi, Pyruvate)

→ **Pores anioniques** : ions (s'ouvrent en fonction de la diff de potentiel)

→ **TOM** (Translocase Outer Membrane) : Complexe d'importation → permet de faire entrer les protéines mitochondriales

→ **Transporteurs du métabolisme** :

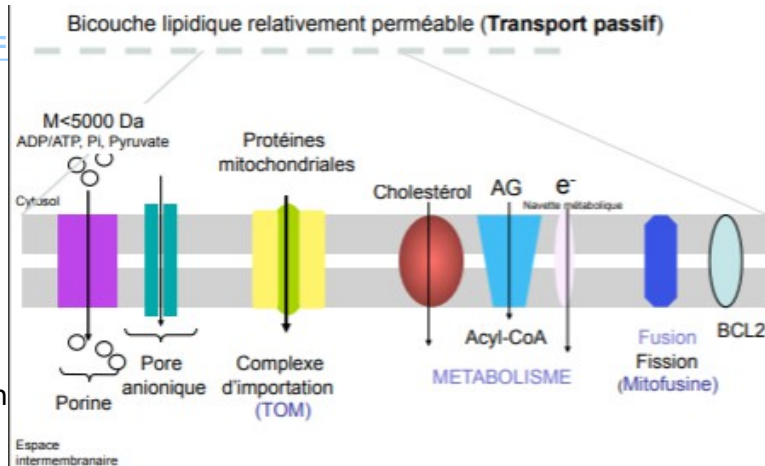
Entrée du cholestérol (→ Stéroïdes)

Entrée des AG + activation (→ AcylCoA)

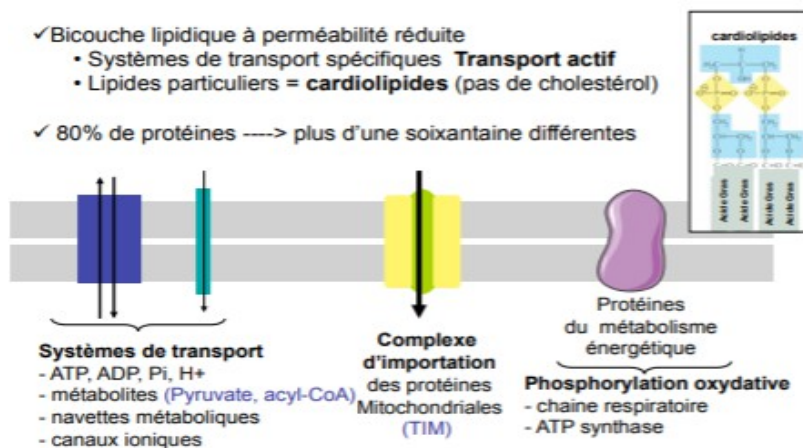
Navettes métaboliques : Entrée électron → régénération des Co-enzymes

→ Protéines impliquées dans la fusion/fission : **Dynamines** (ex : Mfn)

→ Protéine **BCL2** : mécanisme d'apoptose



III.C.2 Membrane interne = Inner membrane



- Perméabilité réduite car :

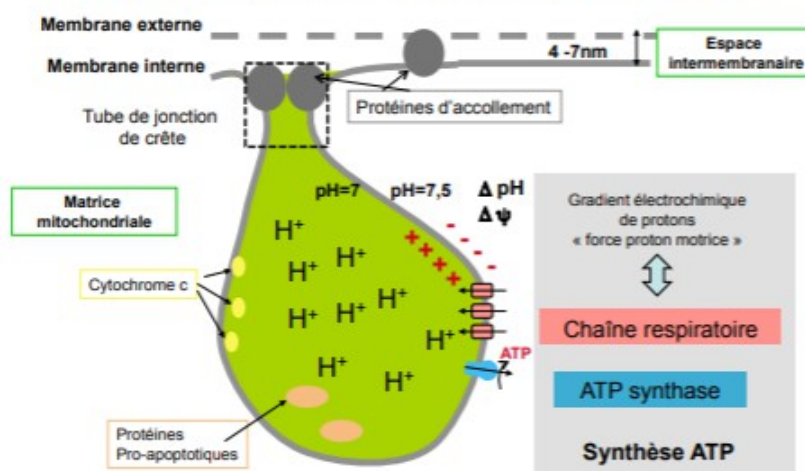
→ Systèmes de **transports spé** (transport actif ++)

→ Présence de lipides particuliers = **cardiolipides**

Permettent la **souplesse** : replis de la mb interne = crêtes qui sont en fait des tubes fermés par des **protéines d'accolement** et qui délimitent des **compartiments fonctionnels** + ↗ la surface

- Membrane **riche en protéines : 80 % !** (env 60 protéines différentes) :
 - Systèmes de **transport spé** (transport actif ++): ATP, ADP, Pi, H⁺, Pyruvates, AcylCoA, ..
 - **TIM** (Translocase Inner Membrane) : Importation des protéines mitochondriales
 - **Protéines du métabolisme NRJ** : phosphorylation oxydative (Protéines de la chaîne respi + protéines qui forment l'ATP synthase)

Fonction principale des mitochondries : production ATP

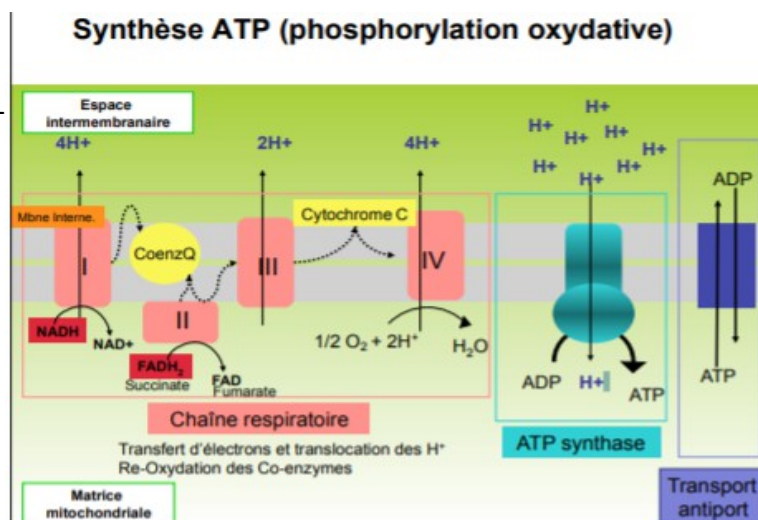


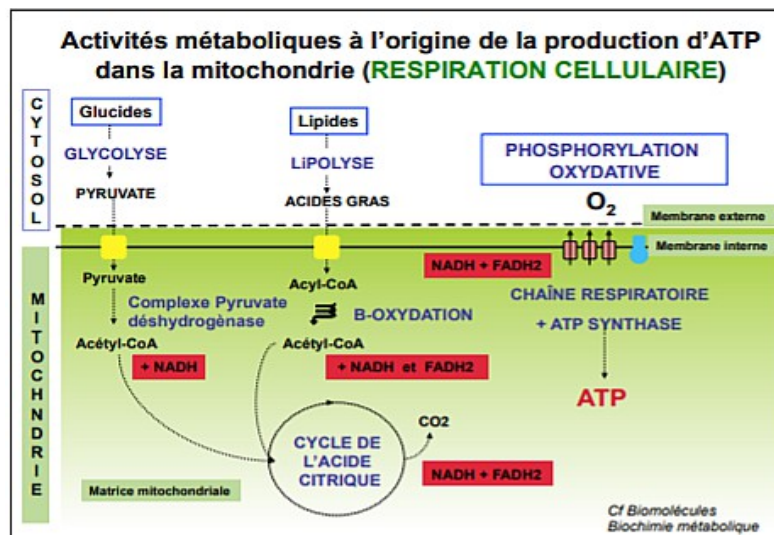
Au niveau des crêtes mitochondriales on retrouve :

- A l'intérieur du tube : forte concentration en protons avec $\text{pH}=7$ (matrice $\text{pH}=7,5$) $\rightarrow \text{H}^+$ proviennent du fonctionnement de la chaîne respi et vont permettre de faire fonctionner l'ATP synthase.

La grande concentration en H^+ va créer un **gradient électro-chimique de protons** = la **force protons-motrice** (dû au fonctionnement de la chaîne respiratoire). Ces protons vont faire fonctionner l'**ATP synthase**.

- $\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+$
- $\text{FADH}_2 \rightarrow \text{FAD}$





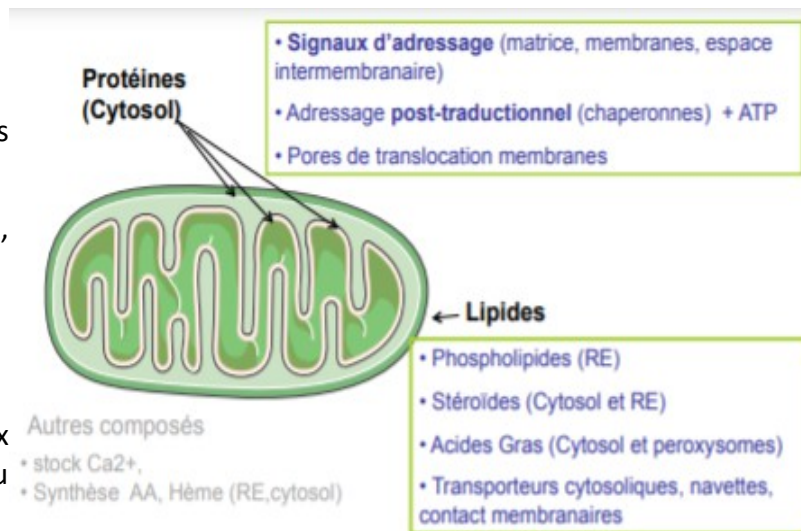
V Échanges mitochondries / autres compartiments

Lipides :

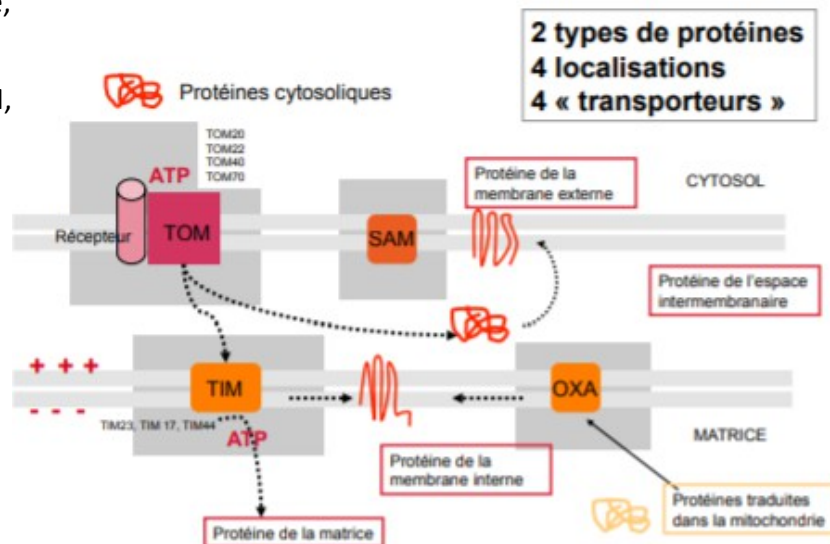
- importation de PL (RE), Stéroïdes (cytosol/RE), AG (cytosol/peroxisomes)
- véhiculés via transporteurs cytosoliques, navettes, contacts mb/mb

Protéines :

- importées grâce à des signaux d'adressage pour la matrice, les mb ou l'espace inter-mb
- Adressage post-trad avec protéines chaperonnes + ATP
- Importées via TOM et TIM : pores de translocation mb
- 2 types de protéines à adresser :
 - Protéines cytosoliques (vers la matrice ou les mb)
 - Protéines de la matrice mito (vers les mb)
- 4 localisations possibles : dans la matrice mito, mb interne, mb externe, espace inter mb
- 4 types de transporteurs : TOM, TIM, SAM, OXA

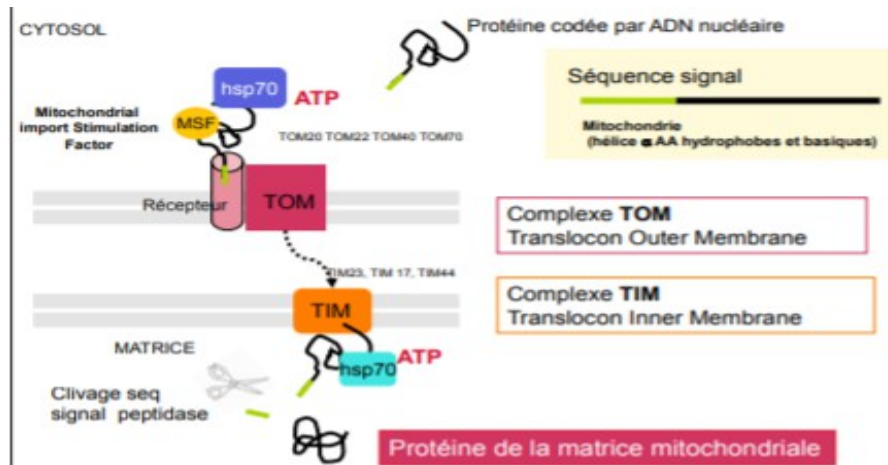


Adressage des protéines dans les mitochondries



V.A Adressage à la matrice

- Protéines codées par l'ADN nucléaire avec seq signal
- Chaperonne + facteur Msf qui amènent la protéine à TOM (ATP)
- TOM reconnaît TIM : translocation de la protéine vers la mb interne
- Hsp70 (chaperonne) mitochondriale va aider à la sortie de la protéine au nv de la matrice + clivage par une signalPeptidase de la seq signal



V.B Adressage à la mb interne

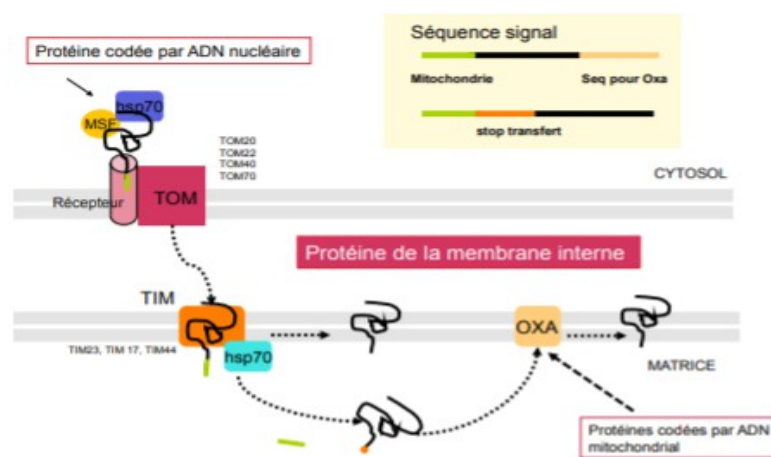
Protéines codées par l'ADN nucléaire avec seq signal + Hsp70 + Msf :

- adressage au complexe TOM
- Puis adressage à TIM
- Puis :

SOIT : Au niveau de TIM : signal (seq stop transfert) qui indique que la protéine peut s'insérer directement au nv de la mb interne

SOIT : Passe par TIM, se retrouve dans la matrice, où elle est clivée par la Signal Peptidase → mise en évidence d'une seq reconnue par le transporteur OXA → interagit avec OXA → rentre dans la mb interne.

Pour les protéines codées par l'ADN mito : elles sont déjà dans la matrice donc passent directement par OXA.



V.C Adressage à la membrane externe et à l'espace inter mb

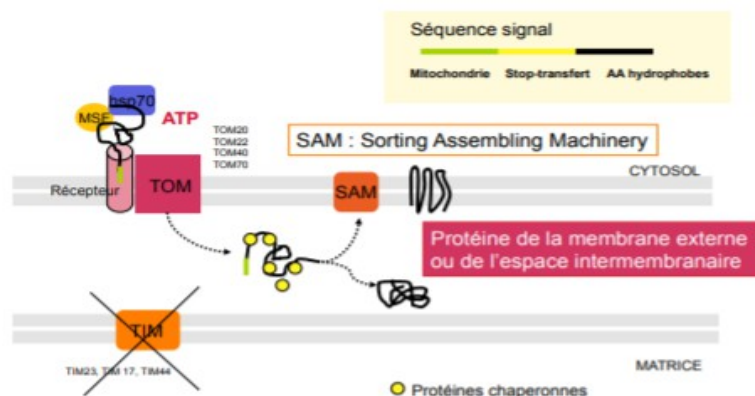
Protéines codées par l'ADN nucléaire + Hsp70 + MSF :

- adressage à TOM qui reconnaît le seq StopTransfert
- La protéine se retrouve dans l'espace inter mb :

Si seq AA hydrophobes sur la protéine → reconnues par chaperonnes de l'espace inter mb

Soit la protéine va se replier → reste dans l'espace inter mb

Soit elle va être reconnue par SAM → intégrée dans la mb externe



VI Pathologies associées aux mitochondries

Maladies mitochondriales = **Mitochondriopathies** → déficit de la production d'ATP : touchent des organes qui ont besoin d'NRJ (muscles, cœur)

Pathologies **hétérogènes** ++

Vieillesse : accumulation de mutations de l'ADN mito car **pas de fonction proof-reading** (pas de système de réparation de l'ADN)

Maladies mitochondriales génétiques :

- **mutations au nv de l'ADN mito** : retrouvées sur toutes les mito(= **homoplasmie**) ou pas (= **hétéroplasmie**)
- **mutations au nv de l'ADN nucléaire** : toutes les mitochondries
ex : Maladie de Charcot – Marie - Tooth de type axonale : mutation MFN2 au nv de la Mitofusine → anomalie de la fusion

Mitochondriopathies médicamenteuses :

Inhibiteurs des fonctions des mitochondries = poisons des mito :

- **Cyanure** → cytochrome Oxydase (enz de la chaîne respi)
- **Arsenic** → CK
- **OligoMycine** → ATPsynthase