

LA MITOCHONDRIE

1. Décrire les différentes morphologies des mitochondries

Les mitochondries sont de petits organites présents dans le cytoplasme des cellules.

Elles sont présentent chez la plupart des cellules eucaryotes (absente dans les érythrocytes matures et chez certains parasites), assurant la réalisation de la respiration cellulaire, et fournissant l'essentiel de l'énergie nécessaire au fonctionnement de la cellule.

La morphologie de la mitochondrie est difficile à décrire car ce sont des structures très plastiques qui se déforment, se divisent et fusionnent.

- Leur forme est globuleuse (sphérique) ou filamenteuse (allongée).

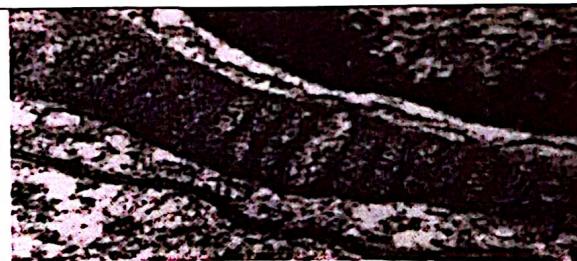
Exemples :

- * Dans certaines cellules, comme celles de jeunes embryons, les mitochondries ont une forme presque sphérique,

- * alors que dans d'autre comme les fibroblastes, ce sont des structures allongées, en forme de filaments.



Mitochondries de poumon de mammifère observées en M.E T apparaissant quasiment circulaire.



Certaines mitochondries peuvent apparaître très allongées.

- La taille : La taille des mitochondries varie entre 0,5 et 1 µm de diamètre et jusqu'à 7 µm de longueur.

- * Leur nombre dépend des besoins énergétiques de la cellule.

- * L'ensemble des mitochondries dans la cellule est appelé un chondriome cellulaire.

- La distribution : la répartition des mitochondries est différente d'un type cellulaire à un autre.

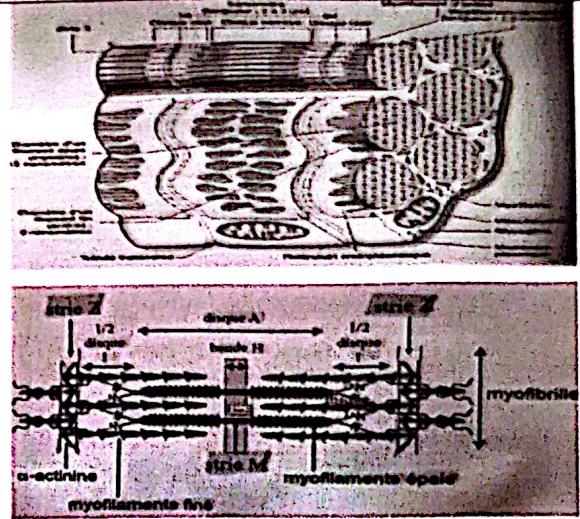
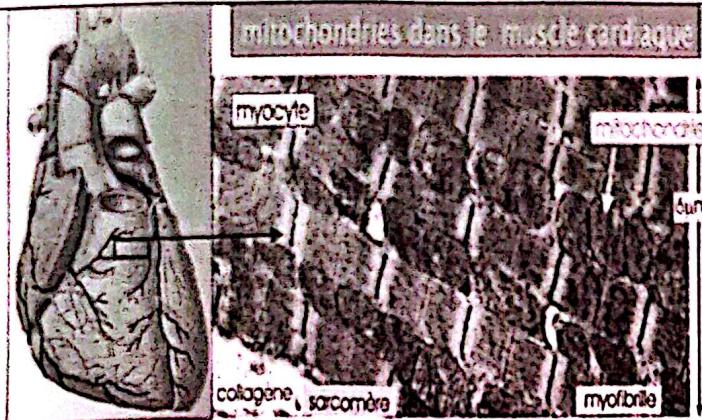
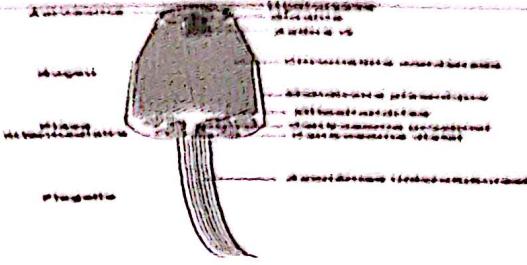
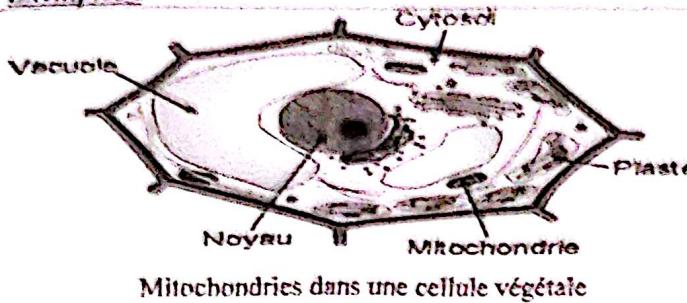
- * Elles sont en général plus abondantes près des lieux de consommation de l'ATP : REG, MP des cellules chargées de transport, flagelles des spermatozoïdes.

- * Dans la cellule hépatique, elles se répartissent de façon uniforme dans le cytoplasme.

- * 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.

Exemples :



- * Dans les cellules visuelles de la rétine, elles siègent dans l'article interne.

- * Dans les cellules des tubes contournés du Rein, elles se disposent dans la région basale de la cellule.

2. Les composants ultrastructuraux et leur importance tissulaire

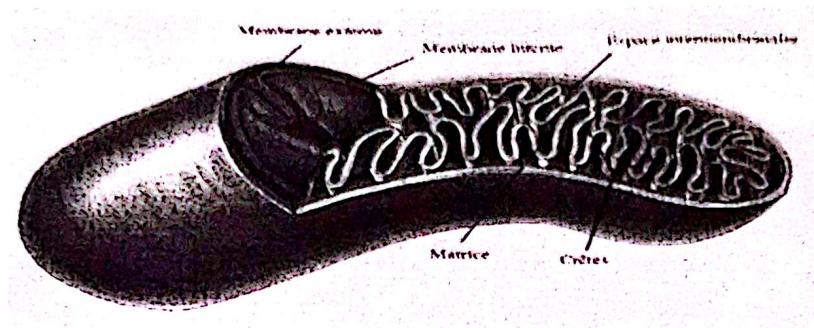
- * Cet organite est composé de plusieurs compartiments spécialisés dans plusieurs fonctions physiologiques.

- * En microscopie électronique, elle est constituée par :

- Deux membranes, une interne et une externe, séparées par un espace dit intermembranaire.
- La membrane interne émet de nombreuses invaginations vers l'intérieur, les crêtes, dont le nombre dépend directement de l'activité de l'organite.
- La matrice constitue le volume interne de la mitochondrie (c'est l'espace délimité par la membrane interne).

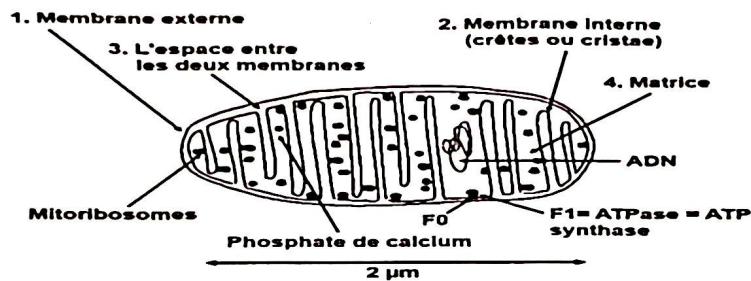
Les crêtes mitochondriales :

- * La membrane interne s'invagine et pénètre profondément dans la matrice et forme des crêtes.
- * Les crêtes augmentent la surface de la membrane interne.
- * La surface de la membrane interne de la mitochondrie hépatique est estimée à 5 fois la membrane externe.



- Tout comme les chloroplastes, les mitochondries contiennent un ADN indépendant de l'ADN cellulaire, appelé ADN mitochondrial (se présentant sous la forme d'un ADN circulaire codant pour 37 gènes), ainsi qu'une machinerie de transcription (notamment des ribosomes qui sont nommés les mitoribosomes).

Une mitochondrie typique



3. les principaux composants moléculaires de chaque compartiment

3.1. La membrane externe :

- C'est une bicouche lipidique de 5 à 7 nm d'épaisseur.
- Composition proche de celle de MP, elle est formée de 50 % de protéine et de 50 % de lipides polaires.
- Elle contient une protéine transmembranaire, la porine (pore volumineux d'un diamètre de 2 à 3 nm), qui permet le passage par une perméabilité passive des ions et des métabolites hydrosolubles de MM < 10.000 Da.
- Elle contient aussi des translocases, transporteurs protéiques, impliquées dans l'import des protéines (Translocase of the Outer Membrane, TOM).

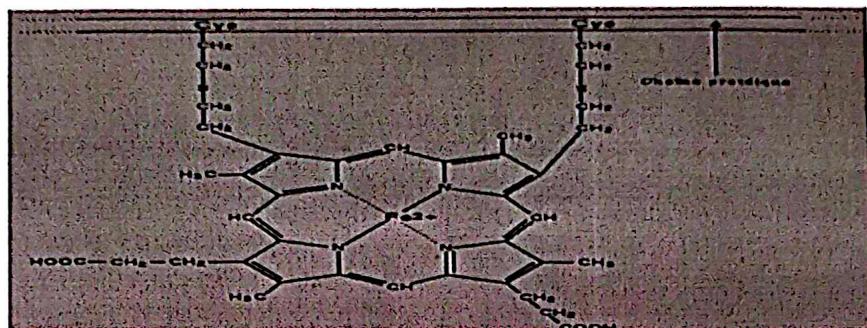
3.2. L'espace inter-membranaire:

- C'est un espace dense d'une épaisseur de 4 à 7 nm.
- Il contient :
 - * Des protons H⁺ : rôle dans la phosphorylation.
 - * Des molécules inférieures à 10 kda.
 - * Des molécules du cytochrome C : jouent un rôle dans l'apoptose.

Le cytochrome C :

- C'est une petite hémoprotéine (ou protéine à hème) associée avec la membrane interne de la mitochondrie.

- C'est une protéine très soluble dans l'eau,
- C'est un transporteur mobile de la chaîne respiratoire



Le cytochrome C

3.3. La membrane interne (M.I) :

- C'est une bicouche lipidique de 5 à 6nm.
- A l'inverse, la M.I est très riche en protéines (80 % de protéines et de 20 % de lipides) mais elle est quasiment imperméable aux ions et aux métabolites hydrosolubles.
- Ces substances ne peuvent traverser la membrane qu'à l'aide de protéines membranaires de transport (qu'on appelle "navette") : l'ATP, l'ADP et le Pi sont transportés par ce type de protéines.

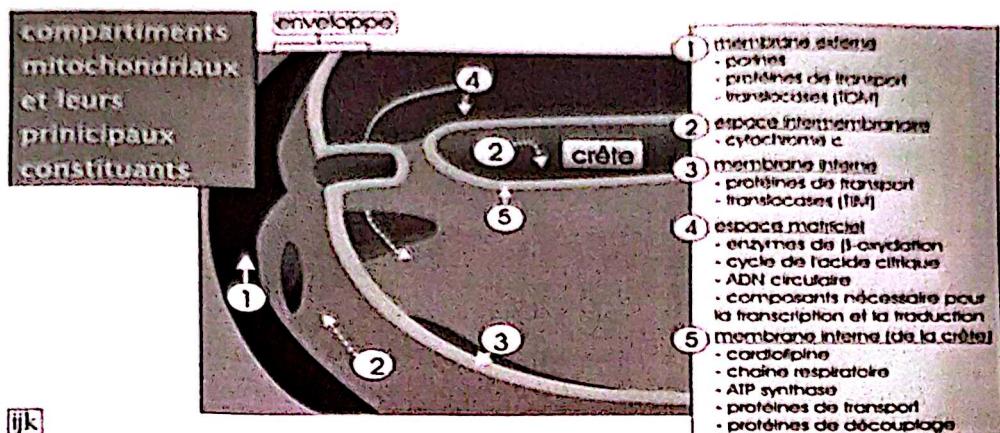
Ex. : l'ATPase mitochondriale : son activité se traduira par l'hydrolyse ou la formation de la liaison p~p, présente ds la molécule d'ATP en f(x) des conditions dans lesquelles elle se trouve.

- La M.I contient aussi des translocases (Translocase of the Inner Membrane, TIM), impliquées dans l'import des protéines.
- Les enzymes respiratoires sont localisées dans la M.I des mitochondries.

3.4. La matrice ou espace matriciel :

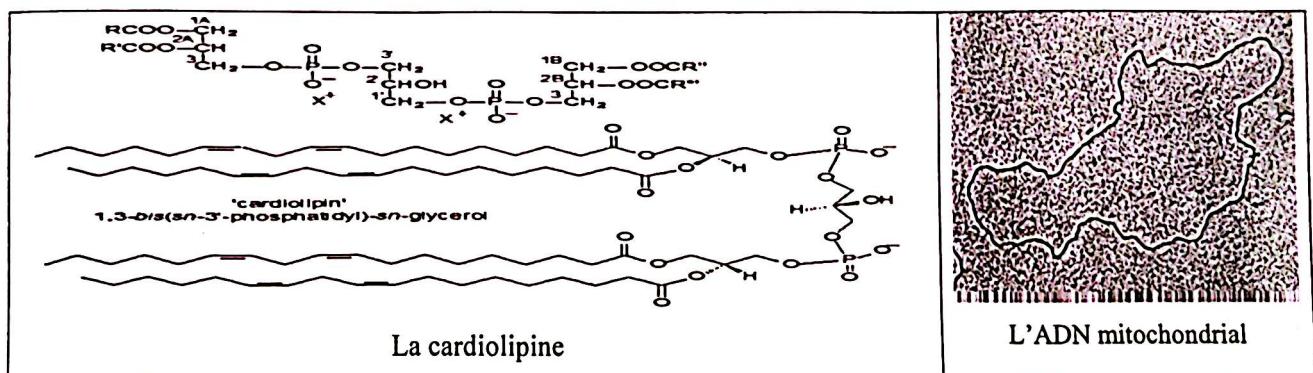
- Est finement granuleuse.
- Elle contient :
 - * Des mitoribosomes qui ressemblent aux ribosomes bactériens.
 - * Plusieurs copies identiques d'ADN (génome mitochondrial),
 - * Des ARN messager et ARN de transfert.
 - * Des granulations denses et irrégulières.
- * Un mélange très concentré de nombreuses enzymes, dont celles qui sont nécessaires à :
 - l'oxydation du pyruvate,
 - l'oxydation des acides gras (en acétyl-CoA)
 - et au cycle de l'acide citrique.

Dr. RIH . A
Maître de Conférences
UDL - SBA



La cardiolipine (diphosphatidyl glycerol en anglais) et cardiolipide en français (glycérol bisphosphatidyle) :

Est un lipide qui représente 18 % des molécules de la membrane interne de la mitochondrie et qui est responsable de la forte imperméabilité de la membrane interne aux protons.



Le génome mitochondrial :

- Le génome mitochondrial chez les animaux est une molécule d'ADN circulaire double brin de 16,5 kilo paires de bases (beaucoup plus petit que celui des plantes : 195 à 2400 kilo paires de bases).
- Sa forme est celle d'une courbe fermée qui se localise au voisinage des crêtes mitochondriaux auxquelles il s'attache.
- Il représente 1 à 5% de l'ADN cellulaire totale.
- Le nombre moyen de molécules d'ADNmt (par mt) est de 4 à 5, dans les mitochondries des hépatocytes.
- La quantité d'information portée par l'ADNmt est 100 000 fois inférieure à celle portée par l'ADN nucléaire.
- Certaines protéines mitochondrielles sont synthétisées par la mitochondrie, mais la plupart d'entre elles sont codées par le génome nucléaire et importées dans la mitochondrie.
- La réplication de l'ADN mitochondrial n'est pas limitée à la phase S du cycle cellulaire.
- Le nombre de mitochondries par cellule est régulé par l'activité cellulaire, par exemple, une cellule musculaire au repos contient 5 à 10 fois moins de mitochondries qu'une cellule musculaire activée en permanence.

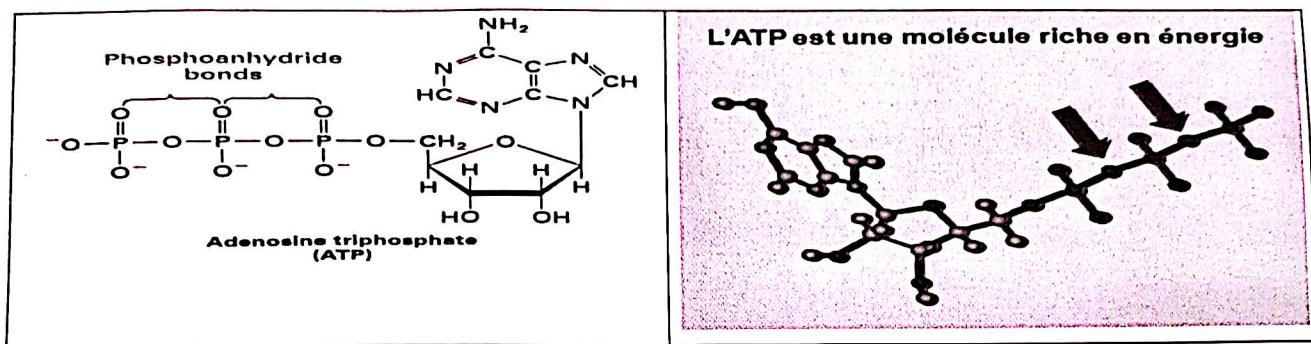
Conclusion : la mitochondrie est un organite semi-autonome.

4. le processus de production d'ATP

- la mitochondrie est considérée comme le « poumon » de la cellule, car c'est là que se déroulent les dernières étapes du cycle respiratoire (en présence d' O_2) qui convertit l'énergie des molécules organiques issues de la digestion (glucose) en énergie directement utilisable par la cellule : (ATP adénosine triphosphate et GTP guanosine triphosphate).

L'adénosine triphosphate (ATP)

L'ATP est constituée d'une base, dans ce cas une adénine, un ribose et une chaîne de phosphates.

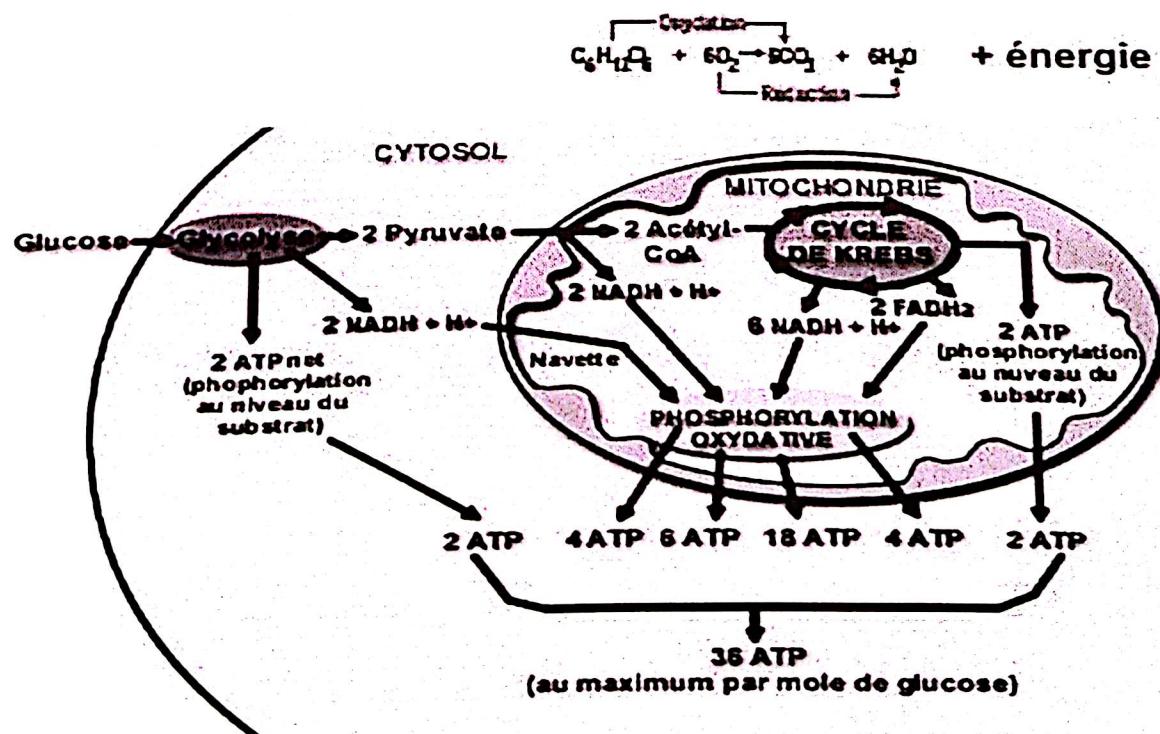


- Les 2 dernières phases de la respiration cellulaire se déroulent dans la mitochondrie :

Le cycle de Krebs (dans la matrice) et la chaîne de transport d'e- (au niveau de la membrane interne).

- La première étape, la glycolyse, se déroule dans le cytoplasme cellulaire.

Oxydation complète du glucose



Dr. RIH.A
Maître de Conférences
UDL - SBA

a. La glycolyse

- La dégradation du glucose débute dans le hyaloplasme de la cellule par une série de réactions : la glycolyse.
- Elle permet de produire, à partir d'une molécule de glucose ($C_6H_{12}O_6$), 2 molécules de pyruvate ($CH_3-CO-COOH$).
- Cette voie métabolique ne consomme pas d'oxygène, comprend plusieurs réactions catalysées chacune par une enzyme spécifique avec de nombreux intermédiaires.
- Une étape est importante : elle correspond à une réaction de déshydrogénéation (une réaction d'oxydo-réduction) catalysée par une déshydrogénase.
- Le bilan de la glycolyse est le suivant :



- Le bilan énergétique de la glycolyse correspond à la formation de 2 ATP.

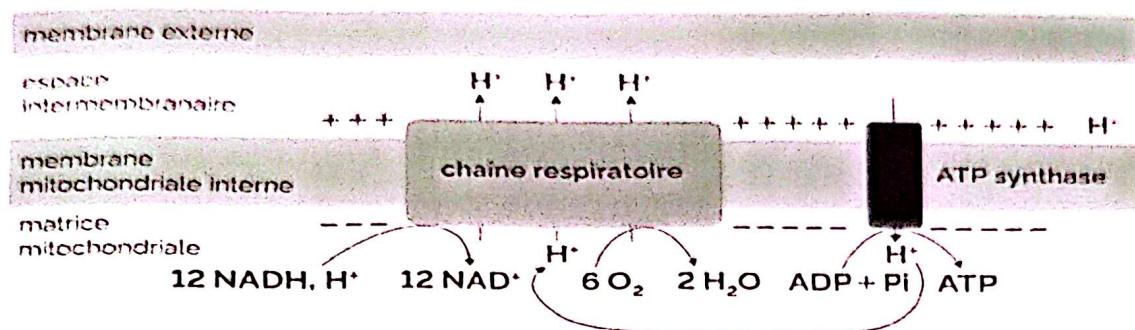
b. Dégradation du pyruvate dans la matrice mitochondriale : le cycle de Krebs

- Le pyruvate pénètre dans la matrice mitochondriale pour être entièrement oxydé sous l'action de différentes enzymes dont des décarboxylases et des déshydrogénases.
- il y a libération de CO_2 , production d'ATP et des accepteurs d'hydrogène NAD^+ sont réduits en $NADH, H^+$.
- Le bilan global du cycle de Krebs est :

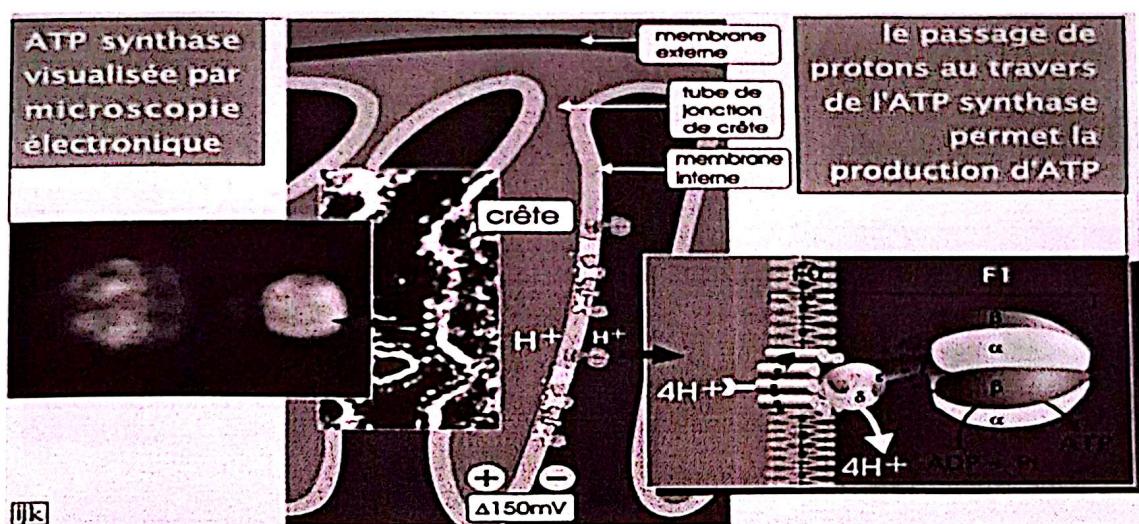
**c. La ré oxydation des composés réduits au niveau de la chaîne respiratoire**

- Pour le moment, la quantité totale d'ATP directement formée est faible car la majeure partie a été stockée dans les accepteurs réduits $NADH, H^+$.
- C'est la chaîne respiratoire qui va récupérer cette énergie pour la synthèse d'ATP.
- Les accepteurs réduits $NADH, H^+$ vont donc transférer leurs électrons et protons à cette chaîne respiratoire:
- Cette chaîne est un ensemble de protéines et de molécules incluses dans la membrane interne mitochondriale, qui peuvent prendre en charge des électrons et des protons (hydrogène = électron + proton) : ce sont des transporteurs.
- C'est le processus de production d'ATP à partir du transfert des électrons et des protons.
- Les accepteurs réduits $NADH, H^+$ vont donc transférer leurs électrons et protons à cette chaîne respiratoire :
- ceux-ci vont passer de transporteur en transporteur (réactions d'oxydo-réduction) jusqu'à un accepteur final, O_2 , qui sera réduit en H_2O .
- C'est ce gradient de protons et d'électrons qui va fournir l'énergie nécessaire à la synthèse d'ATP (à partir d'ADP + Pi) grâce à une ATP synthétase localisée elle aussi dans la membrane interne.

La chaîne respiratoire simplifiée

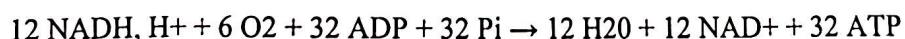


- Les $12 NADH, H^+$ sont donc réoxydés en $12 NAD^+$, et il y a production total de 32 ATP.



Synthèse d'ATP grâce à une ATP synthase

- Le bilan est :



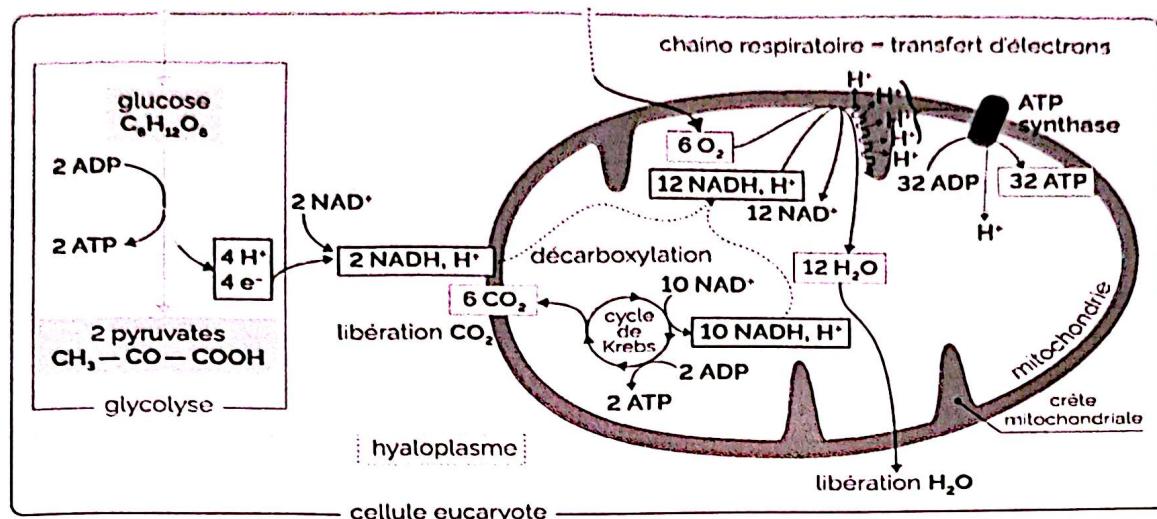
Pour faire le bilan énergétique complet de l'oxydation complète du glucose, il faut penser à ajouter au 32 ATP, les 2 ATP formés lors de la glycolyse et les 2 ATP formés lors du cycle de Krebs.

- Le bilan énergétique de l'oxydation complète du glucose est de 36 molécules d'ATP, soit un rendement proche de 40 % (c'est-à-dire que 40 % de l'énergie chimique de la molécule de glucose est utilisable par la cellule, le reste étant perdu sous forme de chaleur).

Dr. RIH.A
Maître de Conférences
UDL - SBA

Schéma bilan

La respiration cellulaire au niveau d'une cellule



5. L'intervention de la mitochondrie dans d'autres activités métaboliques cellulaires

Outre leur rôle dans le métabolisme énergétique cellulaire, les mitochondries interviennent également dans la signalisation, la différenciation et la mort des cellules, ainsi que dans le contrôle du cycle cellulaire et de la croissance de la cellule :

*La signalisation cellulaire est un système complexe de communication qui régit les processus fondamentaux des cellules et coordonne leur activité.

*La différenciation cellulaire est un concept de biologie du développement décrivant le processus par lequel les cellules se spécialisent en un « type » cellulaire avec une structure et une composition spécifiques permettant d'accomplir une ou plusieurs fonctions particulières. La morphologie d'une cellule peut changer radicalement durant la différenciation, mais le matériel génétique reste le même, à quelques exceptions près.

Une cellule capable de se différencier en plusieurs types de cellules est appelée pluripotente. Ces cellules sont appelées cellules souches chez les animaux et cellules méristématiques chez les plantes. Une cellule capable de se différencier en tous les types cellulaires d'un organisme est dite totipotente. Chez les mammifères, seuls le zygote et les jeunes cellules embryonnaires sont totipotentes, tandis que chez les plantes, beaucoup de cellules différencierées peuvent devenir totipotentes.

* La mort cellulaire est l'arrêt définitif des métabolismes et des fonctions vitales, puis la destruction, de la cellule (unité de base des processus vitaux).

*Le cycle cellulaire est l'ensemble des étapes qui constituent et délimitent la vie d'une cellule.

Dr. RIH .A
Maître de Conférences
UDI - SBA

- la mitochondrie et fonctions de synthèse :

1. Mitochondries et synthèse des hormones stéroïdes (Elles participent, avec le R.E. à la biosynthèse des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol grâce à des cytochromes P450 mitochondriaux.)

2. Production des précurseurs des acides aminés non essentiels.

- Mitochondries et homéostasie calcique

De plus, elles ont aussi une fonction de concentration et de stockage des ions calcium, sodium et potassium où ils sont stockés sous forme de granules opaques.

Les mitochondries, avec le réticulum endoplasmique sont le principal réservoir de calcium qui joue un rôle dans la régulation de la concentration intracellulaire de calcium.

- Elles ont par ailleurs été associées à plusieurs maladies humaines, comme des maladies mitochondrielles et diverses cardiopathies.

6. l'intervention de la mitochondrie dans le phénomène d'apoptose

On note que les mitochondries participent à l'apoptose (mort cellulaire) avec le cytochrome C.

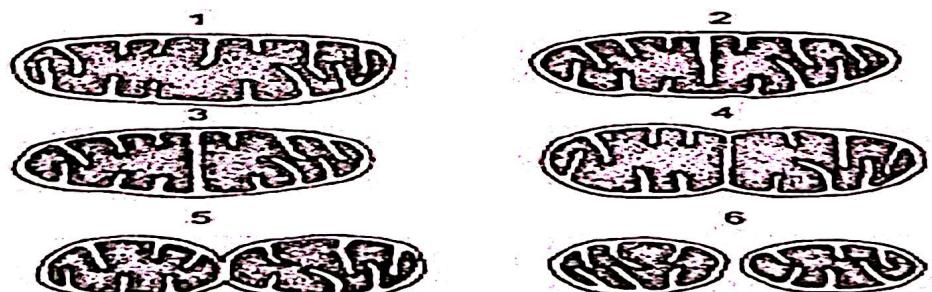
Ce phénomène se déroule comme suit :

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

7. le mécanisme de renouvellement des mitochondries

- Le renouvellement des mitochondries se fait par une division d'une mitochondrie préexistante qui comprend 2 événements principaux :

1. La réplication de l'ADNmt qui aboutit à la formation d'une centaine de copies ;
2. La croissance d'une crête qui partage la mitochondrie en 2 mitochondries identiques.



Division d'une mitochondrie

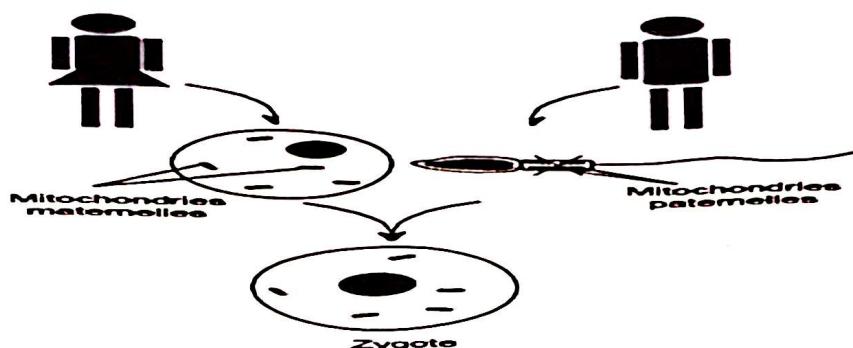
- Ce renouvellement réfère en fait à deux processus de régulation simultanés qui globalement déterminent le cycle de vie et le fonctionnement de ces organelles.

Dr. RIH . A
Maître de Conférences
UDL - SBA

Le premier processus est la biogénèse, qui régule la synthèse de nouvelles mitochondries, et le second sont les processus de contrôle de qualité, qui régulent la dégradation des mitochondries dysfonctionnelles.

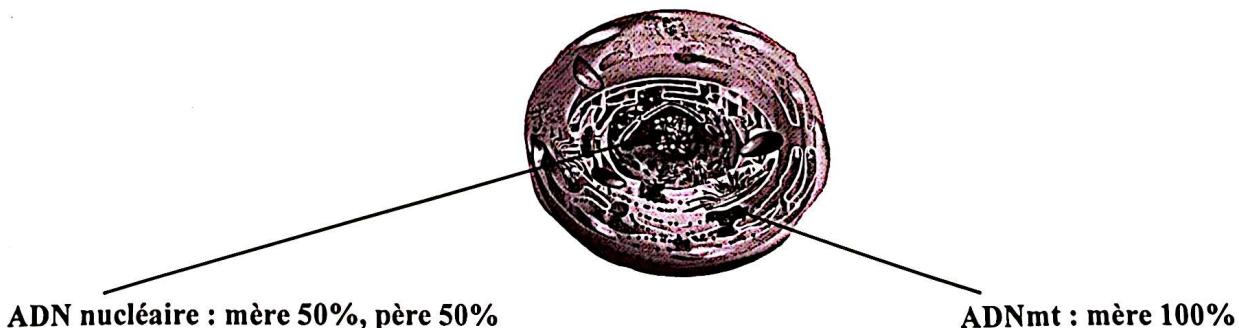
8. PATHOLOGIE ET MALADIES GÉNÉTIQUES MITOCHONDRIALES :

- L'ADN mt a la particularité de présenter un code génétique légèrement différent de celui du noyau cellulaire (différent du code universel).
- L'hérédité des mts est strictement maternelle.
- En d'autres termes, toutes les mts d'une cellule œuf proviennent de la mère.
- En effet, au cours de la fécondation, un spermatozoïde fournit son génome nucléaire pour la formation de la cellule œuf, mais ne transmet pas ses mts.
- Le matériel génétique mitochondrial hérité est donc celui qui est transmis par les mts du cytoplasme de l'ovule.



L'ADN mitochondrial est hérité uniquement de la mère.

- Les protéines constituant la mitochondrie sont codées par :
 - * L'ADN mitochondrial qui ne code qu'1% des protéines mitochondrielles
 - * Toutes les autres protéines sont codées par l'ADN nucléaire, hérité pour 50% du père et 50% de la mère.



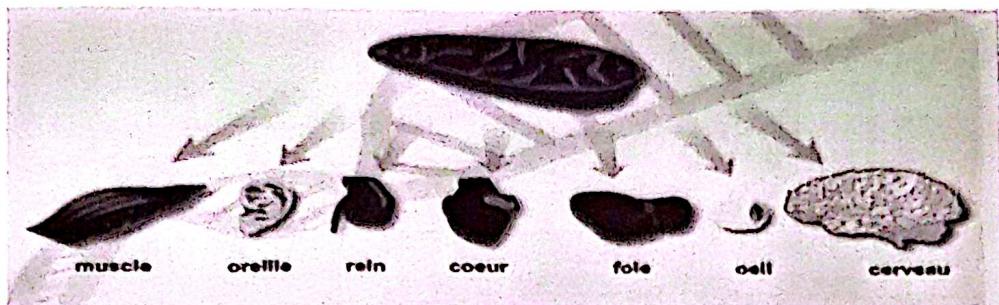
- Les maladies mitales liées à l'ADN mitales touchent 1 naissance sur 10 000 et touchent les 2 sexes.

- * La transmission est maternelle.
- * L'effet dépend du nombre de mitochondries touchées.

- Les maladies mitales liées au génome nucléaire touchent 1 500 protéines mitiales codées par le noyau.

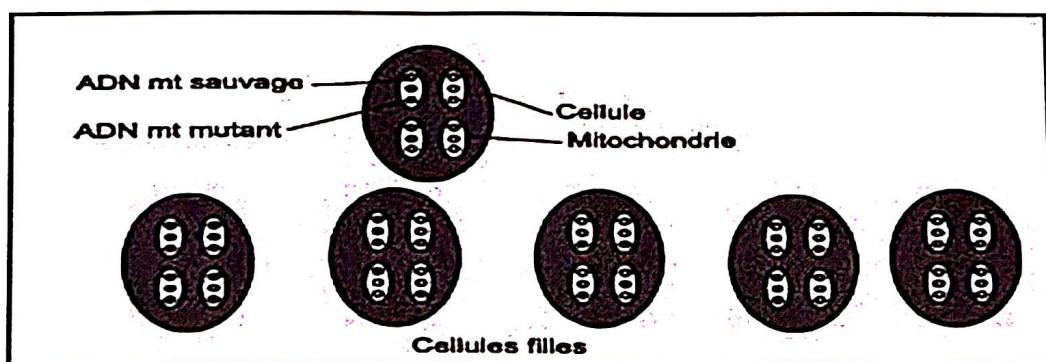
- * Les tissus atteints sont ceux à gros besoins énergétiques (cerveau, muscles squelettiques, cœur...).

- La transmission est mendélienne (car ADN nucléaire).



- Le métabolisme mitochondrial joue un rôle central dans les pathologies tumorales et neurodégénératives ainsi que dans le diabète, l'obésité et la régulation pondérale.
- L'hérédité maternelle étant maternelle, un homme atteint d'une maladie génétique mitochondriale ne peut pas la transmettre à sa descendance.
- Chez un même individu, atteint d'une maladie génétique mitochondriale, il peut coexister des mitochondries normales et d'autres mutées : c'est le phénomène d'hétéroplasmie qui peut rendre difficile le diagnostic de maladie mitochondriale.
- Parmi les maladies génétiques mitochondrielles, citons l'atrophie optique de Leber et le syndrome de Kearns-Sayre.

Hétéroplasmie: coexistence de mitochondries normales et mutées dans une même cellule. Variation selon les tissus. Le fait de posséder une séquence unique de la molécule d'ADNmt dans toutes ses cellules est appelé homoplasmie.



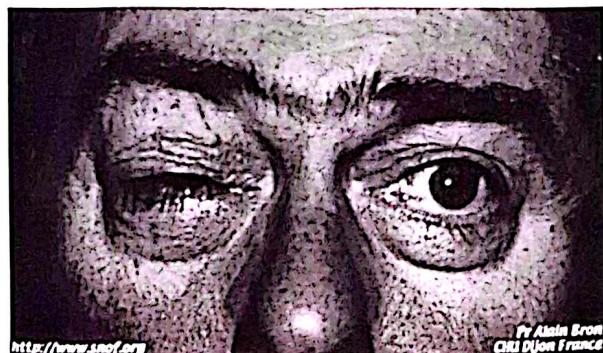
1. L'atrophie optique de Leber :

- Elle est caractérisée par une perte progressive de la vision.
- Elle atteint surtout les sujets de sexe masculin âgés d'une vingtaine d'années.
- Elle est due à une mutation dans un gène codant pour un peptide appartenant à un complexe enzymatique de la chaîne respiratoire.

Dr. RIH A
Maître de Conférences
UDL - SBA

2. Le syndrome de Kearns-Sayre:

- Appellations équivalentes : ophtalmoplégie; dégénérescence pigmentaire de la rétine, et cardiomyopathie, cytopathie mitochondriale
- C'est une maladie qui associe une dégénérescence de la rétine, une paralysie des muscles de l'œil et des troubles du rythme cardiaque.
- Il est dû à la délétion de plusieurs gènes mitochondriaux.



Ptosis de la maladie de Kearns-Sayre

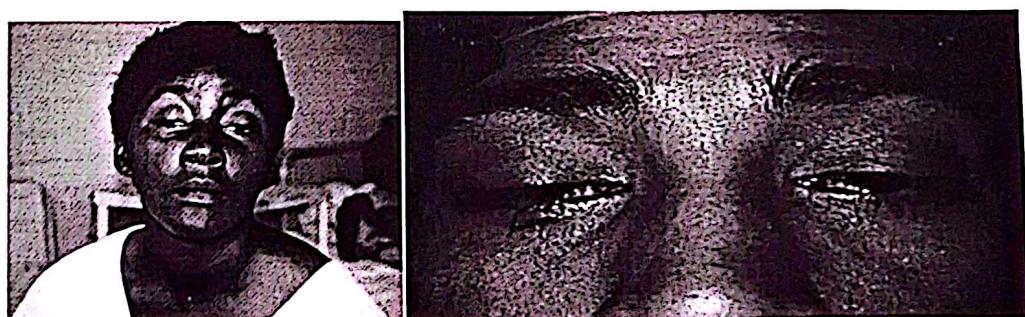
Définition du mot ptosis :

C'est la chute de la paupière supérieure due à une paralysie du muscle dont la fonction est de la relever.

Un ptosis peut être secondaire à une lésion de la paupière ou à une atteinte nerveuse.

Il peut être uni ou bilatéral.

Syndrome de Kearns-Sayre



Ophtalmoplégie externe

Ophtalmoplégie : Paralysie des muscles moteurs d'un œil ou des deux yeux, due à une atteinte d'un des nerfs oculomoteurs ou des noyaux d'origine de ces nerfs.

Dr. RIH A
Maître de Conférences
UDL - SBA