

BIOLOGIE

Chapitre 10: LES MITOCHONDRIES

A. MORPHOLOGIE

1- Microscopie Photonique

On peut les observer avec certains traitements chimiques spécifiques.

Par observation d'un fibroblaste, on voit apparaître une disposition épaisse à l'intérieur du cytoplasme.

Les mitochondries ont un aspect en forme de batonnets d'1/2 micron de diamètre pour 1 à 7 microns de long.

Dans les hépatocytes, les mitochondries peuvent se trouver au nombre de 10-15 000 ce qui correspond à 20% du volume cellulaire.

Dans certaines cellules spécialisées elles ont une localisation bien particulière. Par exemple dans les cellules musculaires squelettiques elles sont alignées entre les myofibrilles. Dans les spermatozoïdes, elles entourent le flagelle dans une position particulière.

2- Microscopie Electronique à Transmission

Ces structures ont une forme ovoïde limitée par deux membranes biologiques: une *membrane interne* et une *membrane externe*. Les deux membranes étant séparées par un *espace intermembranaire*. L'intérieur de la mitochondrie est appelée *matrice mitochondriale*.

La membrane externe a un rapport protéine/lipides voisin de 1. C'est une membrane très perméable car elle possède de nombreuses *porines*, les perméases qui sont des transporteurs permettant à n'importe quoi de passer du moment que son poids moléculaire est inférieur à 10KD.

L'espace intermembranaire a une composition chimique similaire à celle du cytoplasme, sauf qu'elle est un peu plus riche en protons.

La membrane interne a un rapport des protéines sur les lipides très différent de la membrane externe: il est proche de 3. Cette membrane possède de très nombreuses protéines. Elle possède également une perméabilité sélective avec des transporteurs spécifiques en nombre limités. Sur le plan lipidique, elle possède un lipide spécifique à cette membrane uniquement: la *Cardiolipine*.

Entre les deux membranes, il existe des zones d'accolement transitoires qui sont très utiles notamment pour l'importation de protéines fabriquées dans le cytoplasme. Ce sont des zones de transit.

Dans la matrice, qui possède une structure identique au cytosol, il y a beaucoup de ribosomes mais qui n'ont pas tout à fait la même architecture (d'ARN_r) que les ribosomes cytosoliques. On les appelle *Mitoribosomes*.

Il existe également des *Grains denses* qui ne sont pas des ribosomes, il ne possèdent pas de molécules d'ARN, pas de protéines, mais ce sont des accumulations d'ions divalents, et notamment de Calcium ou encore de Magnésium.

La matrice d'une mitochondrie renferme encore un autre élément que l'on peut déceler lorsqu'on la vide: il s'agit d'une molécule d'*ADN circulaire*, c'est-à-dire une molécule d'ADN qui ne possède ni début, ni fin. Dans l'espèce humaine, elle possède 16000 paires de bases. elle n'est pas associée à des histones, donc pas de présence d'octamères (nucléosomes). En revanche, elle est associée à d'autres protéines.

Cette molécule d'ADN est fonctionnelle, c'est-à-dire qu'elle peut fabriquer des ARN_m et des ARN_t mais différents de ceux à destinée cytosolique. L'ARN_m aura bien pour but la fabrication de protéines.

La mitochondrie possède donc une indépendance pour la fabrication de certaines de ses protéines.

Toutefois, l'information génétique contenue dans cette molécule circulaire d'ADN est assez modeste étant donné qu'elle ne permet la synthèse que de 13 protéines alors qu'une mitochondrie en possède environ 500. Ces 13 protéines que la mitochondrie peut synthétiser indépendamment des ribosomes cytosoliques sont des protéines essentielles à la physiologie mitochondriale, et les autres protéines sont fabriquées dans le cytoplasme de la cellule puis importées.

L'ADN est capable de se dupliquer, et pas uniquement en Phase S de l'interphase: cette duplication peut se faire à n'importe quel moment de la vie de la cellule. La Mitochondrie est considérée comme un organite cellulaire semi-autonome, c'est-à-dire qu'elles peuvent un peu survivre indépendamment du reste de la cellule.

Il peut y avoir une ou plusieurs copie de la molécule d'ADN (on peut en trouver jusqu'à une dizaine).

La membrane interne de la mitochondrie a la particularité d'avoir une surface bien supérieure à la membrane externe car elle possède des replis qui entrent à l'intérieur de la matrice. On parle de *crêtes*, *cloisons*, ou *tubules* suivant leur forme.

Si on isole uniquement cette membrane, on peut observer grâce à une coloration négative une différenciation morphologique comme des sortes de sphères pendues à la membrane, de dimension 90-100Å, tournées du côté de la matrice. On retrouve ces structures en très grande quantité à ce niveau: chacune étant séparé de 100 à 150 Å.

Cette particule élémentaire possède des propriétés enzymatique ATPasique, mais également la propriété inverse permettant la fabrication d'ATP; C'est pourquoi on appelle ces structures les *ATPosomes*.

B- PHYSIOLOGIE

1- Mise en place de la synthèse d'ATP

La fabrication d'énergie se fait par un processus de respiration. Il pourrait se faire par processus de fermentation, mais ce dernier est indépendant des mitochondries.

Il y a deux phases dans la respiration cellulaire:

- Une phase *hyaloplasmique* qui se déroule dans le Hyaloplasme.

- Une phase *mitochondriale* qui se sépare en deux étapes l'une dans la matrice, l'autre dans la membrane interne.

Les molécules organiques peuvent pénétrer dans un organisme grâce à la digestion des aliments ingérés.

Parmi ces aliments, seuls les protéines, lipides et glucides sont utilisables pour fabriquer de l'énergie. Les acides nucléiques par contre ne sont pas efficaces pour cette synthèse.

La *lipolyse* donne des acides gras qui peuvent entrer dans la matrice mitochondriale par des transporteurs spécifiques et des alcools qui sont transformés en sucres avant d'aller dans la mitochondrie.

La *glycolyse* et la *protéolyse* permettent de former un composé particulier, appelé *Pyruvate* (ou acide pyruvique) utilisable dans la fabrication d'énergie par la cellule.

Dans la matrice mitochondriale, il se passent des réactions biochimiques complexes caractérisées par:

- Un phénomène de *décarboxylation* avec le pyruvate
- et une *oxydation* des acides gras, ou encore *déshydrogénation* des acides gras pour

former des molécules d'hydrogène sous forme H_2 .

Ces transformations se font sous la dépendance d'enzymes comme la déshydrogénase qui permet l'oxydation des molécules organiques.

On ne considère ensuite plus H_2 comme une molécule de dihydrogène mais comme deux protons et deux électrons.

Les déshydrogénases fonctionnent grâce à leur groupement *prosthétique* (souvent un nucléotide) qui en font des *donneurs primaires d'électrons*.

- Certaines, les plus fréquentes car elles ont un meilleur rendement, possèdent comme groupement prosthétique la *Nicotinamide Adénine Dinucléotide* qui pourra passer de sa forme oxydée NAD^+ et être réduite en $NADH, H^+$.

- D'autres possèdent au niveau de leur groupement prosthétique un nucléotide différent: la *Flavine Adénine Dinucléotide* qui pourra accepter deux protons et deux électrons en passant de son état oxydé FAD à son état réduit $FADH_2$.

Ces enzymes sont donneurs primaires d'électrons lorsque leur nucléotide se trouve sous forme réduite.

Dans la membrane interne des mitochondries se fait un transfert d'électrons à partir de $NADH, H^+$ ou de $FADH_2$ sur différents transporteurs d'électrons agencés selon un ordre, en fonction de leur potentiel d'oxydoréduction.

L'ensemble de ces transporteurs d'électrons est appelé *chaîne respiratoire* de la membrane interne de la mitochondrie. La synthèse de molécules d'ATP est la conséquence de ce transfert.

2- Les différents complexes de transporteurs d'électrons

Les transporteurs d'électrons sont agencés en 5 complexes selon leur potentiel d'oxydoréduction.

a- Complexe I: *NADH-Ubiquinone-Réductase*

On peut également l'appeler *NADH-Coenzyme Q-Réductase*: l'Ubiquinone porte aussi le nom de Coenzyme Q.

Il est le complexe le plus volumineux; il est formé de 20 peptides différents.

Il est notamment constitué de *Flavoprotéines* comme la *Flavine* ou FMN (Flavine mono nucléide) ainsi que des protéines FeS (Fer-Soufre) qui sont également très importantes. Les Molécules d'Ubiquinone sont de très petites molécules lipophiles qui peuvent se balader dans la membrane interne des mitochondries. Dans cette membrane, la qualité des phospholipides est extrêmement importante pour le fonctionnement des protéines membranaires.

b- Complexe II: Succinate-Ubiquinone-Réductase

On l'appelle également Succinate-Coenzyme Q-Réductase. Il est constitué de Flavoprotéines: Il possède un groupement prosthétique de type FAD ainsi que des protéines FeS. On trouve également dans ce complexe des molécules d'Ubiquinone et des phospholipides membranaires.

c- Complexe III: Ubiquinone-Cytochrome c-Réductase

On appelle aussi ce complexe le *Complexe-b-c₁*. Il est caractérisé par la présence de Cytochromes b et c: ce sont des glycoprotéines qui possèdent un groupement *hème* c'est-à-dire qui possède un atome de Fer qui peut se trouver dans son état oxydé (ion ferreux) ou réduit (ion ferrique). On trouve dans ce Complexe-b-c₁ des protéines FeS, d'autres protéines, des molécules d'Ubiquinone et un environnement lipidique.

Ce complexe se trouve sous une forme dimérique.

d- Complexe IV: Cytochrome c-Oxydase

Ce complexe est formé de plusieurs cytochromes avec des groupements hèmes: c, a, a₃. Les cytochromes c sont différents des cytochromes c₁ du troisième complexe. Il présente également la particularité de contenir 2 ions cuivre.

Ce complexe est très volumineux et déborde de part et d'autre de la membrane.

e- Complexe V: ATP Synthase ou ATP synthétase

C'est le seul complexe identifiable en cytochimie, donc visible en microscopie photonique. Il se présente sous forme de petits champignons (en observation microscopique). Il est constitué d'une partie interne à l'intérieur de la membrane, appelé Fragment *F₀* et une autre partie qui ressort du côté de la matrice appelé Fragment *F₁*.

- *F₀* est un canal transmembranaire constitué de trois protéines majeures (a,b,c) avec une stoechiométrie de l'ordre de 1a, 2b, 9-12c. Il comprend également une toute petite protéine qui lui est caractéristique et qui donne sa nomenclature: cette protéine est sensible à un antibiotique: l'*Oligomycéne* qui bloque l'activité du fragment *F₀*. On appelle OSCP cette protéine (Protéine conférant la Sensibilité à l'Oligomycène). Elle est constituée de 90-100acides aminés.

- *F₁* correspond au fragment catalytique: c'est à ce niveau que se fait la synthèse de l'ATP. C'est la partie enzymatique du complexe. Il est constitué de plusieurs unités protéiques: (3)a, (3)b, (1)g, (1)d, (1)e. La stoechiométrie de ces sous-unités est toujours la même chez tous les organismes. Les 3 b sont les plus importantes car c'est à leur niveau que se fixent l'ADP ou l'ATP.

Les deux fragments F_0 et F_1 sont intimement liés par une petite protéine, le Facteur F_6 . Dans les cellules vivantes le pédoncule F_0 est enfouis dans la membrane mais lorsque l'on fait des colorations pour effectuer des observations, il sort un peu de la membrane pour prendre une forme de champignon. C'est en tous cas ce que pensent certains cytologistes (et mon prof également...).

3- Le Trajet des Electrons

Le transfert d'électrons au niveau de ce complexe peut être bloqué par un antibiotique (la Moténone).

Au niveau du premier complexe, les électrons passent dans l'Ubiquinone et sont transmis au deuxième complexe. Ce flux est dû à la différence de potentiel entre les deux complexes. Ce transfert est caractérisé par la réduction du complexe récepteur et l'oxydation du complexe d'où part l'électron.

Dans le deuxième complexe, les électrons peuvent provenir du Complexe I ou celui-ci peut être court-circuité: dans ce cas, le complexe II permet l'entrée des électrons dans la chaîne sans qu'ils soient passés par le premier complexe.

Au niveau du complexe III, les électrons peuvent être bloqués à nouveau dans leur transport par l'antibiotique Antimycine A.

Dans le quatrième complexe les électrons passent à travers les cytochromes c, a, et a_3 ainsi que par le cuivre également présent à ce niveau.

A cette étape, le Cyanure peut avoir un effet bloquant du processus de transfert d'électrons, donc du processus de respiration cellulaire.

Puis les électrons sortent dans la matrice mitochondriale et sont captés par un dernier accepteur d'électrons: l'oxygène. Il va alors s'associer avec deux protons et donner une molécule d'eau. Ce processus de recyclage permet de débarrasser des électrons dans la matrice.

Le transfert des électrons dans la membrane interne, qui ne semble pas être très utile jusqu'alors est en fait couplé en 3 endroits avec un transfert protonique à travers cette même membrane. Ces processus se font au niveau des Complexes I, III et IV. Au passage des électrons dans ces complexes, des protons traversent au même niveau.

En moyenne, 4 protons peuvent traverser au passage des électrons dans le complexe I, ainsi que 4 autres dans le complexe III et enfin 2 derniers dans le IV^e complexe.

Si le flux des électrons débute dans le premier complexe, en moyenne 10 protons peuvent passer de la matrice à l'espace intermembranaire.

Ceci provoque un déséquilibre entre la concentration en protons dans la matrice et dans l'espace intermembranaire.

C'est au moment du retour à l'équilibre que le complexe V intervient:

Lorsque les protons veulent retourner dans la matrice, ils doivent traverser la membrane interne par un canal, celui du complexe V. C'est ce flux protonique qui permet la synthèse d'ATP à partir d'ADP et d'un Phosphate.

Il faut l'énergie protonique d'un flux de 3 protons pour permettre la fabrication d'une molécule d'ATP.

Si le trajet des électrons débute au niveau du deuxième complexe au lieu du premier, c'est-à-dire que le donneur primaire d'électrons présente un FAD plutôt que NAD^+ , alors le transfert de 4 protons supplémentaires au niveau du complexe I n'est pas assuré.

Globalement, le rendement est différent en fonction de l'origine des électrons dans la chaîne. Si le donneur primaire d'électrons possède un groupement prosthétique NAD^+ , il y a en moyenne formation de 3 molécules d'ATP alors que s'il s'agit d'un FAD, il n'y aura synthèse que de 2ATP.

L'ATP ainsi fabriqué dans la matrice mitochondriale va être utilisé dans le cytosol. Pour cela il doit sortir de la mitochondrie grâce à un transporteur à ATP et ADP. Il s'agit d'un cotransport de type antiport d'ADP et d'ATP dans les mêmes proportions stoechiométriques.

On peut inhiber l'activité de ce transporteur par l'action d'une toxine: l'*actractyloside* qui empêche donc l'utilisation de l'ATP produit.

L'*acide bonghrehique* est également un inhibiteur qui engendre la mort des individus.

Le transporteur possède une haute spécificité car il ne permet uniquement que le le transport de la forme dextrogyre de l'ATP et de l'ADP.

4- Autre fonction

Les mitochondries sont des organites cellulaires où peuvent s'accumuler des ions dans certains tissus préférentiellement, comme les tissus osseux où le calcium est stocké dans les mitochondries.

Les mitochondries peuvent donc être un lieu d'accumulation de métaux ou de glycogène. Ce stockage s'effectue dans l'espace intermembranaire et non pas dans la matrice.

La production d'hormones stéroïdes se fait surtout au niveau du Réticulum Endoplasmique Lisse, mais dans les cellules endocrines, le réticulum endoplasmique lisse est associé aux mitochondries. Il existe, dans ce type de cellules un double système enzymatique permettant de fabriquer les hormones: un se trouve dans le Réticulum endoplasmique lisse et l'autre dans les mitochondries.