

*Département de Médecine Dentaire/Faculté de Médecine/ Université de Badji-Mokhtar, Annaba  
1<sup>ère</sup> Année      Module Cyto/Embryo/histologie      Volet de Cytologie      Pr DJEKOUN. S  
bensoltane\_samira@yahoo.fr*

## LA MITOCHONDRIE

### I- ULTRASTRUCTURE

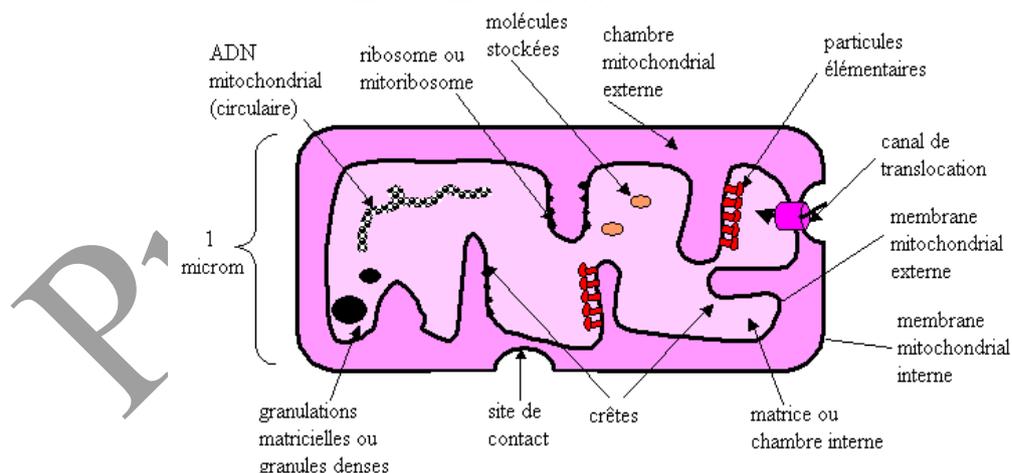
- Organites présents dans toutes les cellules aérobies, dont le rôle essentiel est de mettre en réserve, sous forme d'adénosine triphosphate, l'énergie libérée par l'oxydation enzymatique des molécules nutritives.
- Ont généralement la forme de bâtonnets aux extrémités arrondies, leur diamètre mesurant  $0,5\mu\text{m}$  et leur longueur entre un et quelques microns.
- Comprend une membrane externe ME et une membrane interne MI. La MI est située juste sous la ME et forme des replis appelés crêtes qui pénètrent à l'intérieur de la mitochondrie. Le nombre élevé de crêtes mitochondriales permet d'augmenter l'espace abritant les différents composants impliqués dans la phosphorylation oxydative.
- Un espace très étroit ( $100\text{\AA}$ ) sépare les deux membranes qui est l'espace intermembranaire ; un second compartiment limité par la membrane mitochondriale interne est la matrice.

#### 1-1- MEMBRANE EXTERNE ET MEMBRANE INTERNE

L'épaisseur de ces deux types de membranes étant la même, la seule différence est que la membrane interne avec ses crêtes possède une surface plus grande que la membrane externe (5 fois plus en moyenne).

#### 1-2- ESPACE INTERMEMBRANAIRE ET MATRICE

- L'espace intermembranaire est de faible épaisseur ( $100\text{\AA}$ )
- La matrice est constituée d'une substance fondamentalement fine,
- il est possible de mettre en évidence dans la matrice des fibrilles d'ADN (fibrilles de  $20$  à  $30\text{\AA}$ ) et des ribosomes ( $150\text{\AA}$  de diamètre) appelés mitoribosomes .



**Figure 1 : Organisation structurale de la mitochondrie**

### II- COMPOSITION CHIMIQUE

#### 2-1- La membrane externe

La ME est d'une épaisseur de  $60\text{\AA}$  environ, est composée de 50% de protéines et de 50% de lipides. L'arrangement moléculaire de la membrane externe correspond au modèle général des membranes biologiques. Les enzymes sont principalement des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des lipides comme l'Acyle - CoA synthétase (thiokinase) qui active les acides

gras avant leur oxydation. La chaîne de transporteur d'électrons comporte le cytochrome b<sub>5</sub> et une NADH déshydrogénase : NADH- cytochrome b<sub>5</sub>-réductase.

## 2-2- La membrane interne

La MI est composée de lipides et de protéines, la proportion des protéines y est plus élevée (80%) que dans membrane externe. On trouve dans la membrane mitochondriale interne plus de 60 espèces différentes de protéines ; certaines de ces protéines sont assemblées sous forme de complexes sphériques de 90Å de diamètre, Portés par un pédoncule de 50Å de hauteur et de 30Å de diamètre, faisant partie intégrante de la membrane mitochondriale interne.

- il n'y a pas de cholestérol, 20% des phospholipides sont des cardiolipides , pour ce qui des protéines , il en existe au moins 60 chaînes différentes celles qui sont les mieux connues peuvent se classer en trois groupes selon leur rôles physiologiques :

### 2.2.1- Constituants de la chaîne respiratoire et enzymes associées

Ce sont des transporteurs d'électrons qui catalysent des réactions d'oxydoréduction et correspondent à des catégories différentes de molécules :

- les uns transportent simultanément les électrons et protons ce sont des transporteurs d'hydrogène auxquels appartiennent les déshydrogénases flavoprotéiques (NADH - déshydrogénase) et l'ubiquinone ou coenzyme Q ;

- les autres ne transportent que les électrons et sont des métalloprotéines : cytochromes (protéines dont le groupement prosthétique est l'hème ; des résidus d'acides aminés situés au voisinage de l'atome de fer de l'hème empêchent que l'oxygène viennent se fixer si bien que les cytochromes ne sont pas des transporteurs d'O<sub>2</sub> comme l'hémoglobine. Par contre le fer pouvant passer de l'état ferreux (Fe<sup>2+</sup>) à l'état ferrique oxydé (Fe<sup>3+</sup>) par perte d'un électron les cytochromes sont des transporteurs d'électrons )

- et les protéines fer-soufre contiennent du fer et du soufre en proportions équimolaires .

### 2.2.2- ATPase

La fonction de ces sphères ainsi que des autres protéines de la membrane interne dans la phosphorylation oxydative

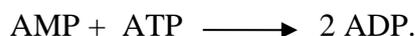
### 2.2.3- Transporteurs spécifiques

Bien que les mitochondries utilisent pour elles-mêmes une certaine quantité de l'ATP qu'elles produisent la majeure partie de cet ATP est exportée afin d'être utilisé dans le cytosol et dans le noyau. L'ATP produit au cours de la phosphorylation oxydative s'accumule dans la matrice mitochondriale. La MI est imperméable à l'ATP et à l'ADP, mais il existe au niveau de cette membrane un mécanisme permettant l'entrée de l'ADP dans la mitochondrie, et la sortie dans le cytosol de l'ATP (**voir TD**)

Ces mouvements en sens inverse dépendent l'un de l'autre : l'ATP n'est transporté vers l'extérieur que si l'ADP est transporté vers l'intérieur. Par conséquent, si l'ATP n'est pas hydrolysé en ADP dans le cytosol et le noyau , la sortie de l'ATP est interrompue. Dans la mesure où la diffusion facilitée de l'ADP est liée à celle de l'ATP, le processus est encore appelé échange par diffusion facilitée.

## 2-3- Contenu de l'espace intermembranaire

L'espace intermembranaire renferme quelques enzymes dont la plus intéressante est l'adényl-kinase qui convertit les molécules d'AMP en molécules d'ATP selon la réaction suivante :



Les molécules d'ADP ainsi formées peuvent traverser la MI par échange-diffusion grâce aux transporteurs et être ensuite phosphorylés en molécules d'ATP. Sans l'adénylkinase les

molécules d'AMP produites à l'extérieur de la mitochondrie ne pourraient plus être utilisées pour la régénération de l'ATP.

#### 2-4- Contenu de la matrice

La matrice contient de nombreux ions et molécules en solution, en particulier des ions  $\text{Ca}^{2+}$  et phosphate, des nucléotides (ADP, ATP) du CoA, des métabolites et de nombreuses enzymes. La matrice renferme l'ADN mitochondrial qui a une structure fibrillaire repliée sur elle-même, c'est également dans la matrice que se localisent les mitoribosomes isolés ou sous forme de polysomes, et les ARN solubles messagers et de transfert. Elle renferme également les enzymes nécessaires à la duplication et à la transcription de l'ADN mitochondrial. Les enzymes de la matrice qui interviennent dans l'oxydation des combustibles sont tout d'abord celles qui transforment en acetyl-CoA l'acide pyruvique, les acides gras et certains acides aminés; ce sont ensuite les enzymes qui catalysent l'oxydation de l'acetyl-CoA en  $\text{CO}_2$  et atomes d'hydrogène par une série de réactions (cycle de Krebs): cette oxydation met en jeu des déshydrogénases pyrimidiques à NAD et une déshydrogénase flavoprotéique.

### III- ROLES PHYSIOLOGIQUES

Les fonctions des mitochondries peuvent se classer en trois ensembles: oxydations respiratoires; échanges d'électrons, d'ions et de molécules dans le cytoplasme, et enfin synthèse de constituants mitochondriaux.

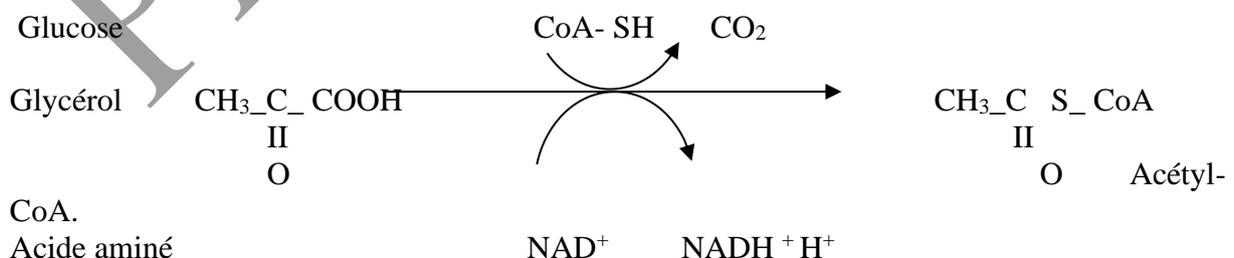
#### 3-1- Oxydations respiratoires

Les oxydations respiratoires qui se déroulent dans les mitochondries se font en trois étapes successives:

- a- Oxydation en acétate actif ou acétyl CoA de l'acide pyruvique et des acides gras provenant respectivement de la glycolyse et de l'hydrolyse de triglycérides.
- b- dégradation complète des radicaux acétyles en  $\text{CO}_2$  et en atomes d'hydrogène grâce aux décarboxylations et aux déshydrogénations du cycle de Krebs.
- c- phosphorylation oxydative: les électrons provenant des atomes d'hydrogène enlevés aux substrats lors de leur oxydation pendant les deux étapes précédentes, ces électrons sont transportés jusqu'à l'oxygène moléculaire par la chaîne respiratoire.

##### 3-1-1-Formation de l'acétyl - CoA dans la matrice

C'est par l'oxydation de l'acide pyruvique ou des acides gras activés en acyl-CoA que se forme l'acétyl CoA dans la matrice: l'acide pyruvique (produit de dégradation de quelques acides aminés, de la glycolyse et des acides gras) subit une décarboxylation oxydative en présence de CoA.



#### La $\beta$ - oxydation des acides gras

Les acides gras, provenant soit directement de la digestion, soit d'une métabolisation des graisses en réserve transportés par le sang, arrivent aux tissus et pénètrent dans la cellule où ils seront oxydés. Les enzymes responsables de cette oxydation se trouvent dans les mitochondries,

il faut que les acides gras traversent encore la membrane mitochondriale (**Voir TD**). A l'intérieur de la mitochondrie, les acyl carnitines sont a nouveau transformées par la réaction inverse de (2) en Acyl- CoA qui sont les véritables substrats de l'oxydation. Cette oxydation procède par les étapes suivantes selon LYNEN (1954).

### 3-1-2- Oxydation de l'acétyl - CoA : Cycle de Krebs

A partir de l'acétyl-CoA, le groupement acétyl qui comporte deux carbones se condense avec une molécule à quatre carbones (l'oxaloacétate) pour former une molécule à six carbones (acide citrique) et amorcer ainsi le cycle de l'acide citrique également appelé cycle de Krebs. Par une série de réactions enzymatiques qui sont inversées par rapport aux précédentes, le cycle de Krebs retransforme l'acide citrique en une molécule à quatre carbones (l'oxaloacétate) en libérant deux molécules de  $\text{CO}_2$  et en libérant deux molécules de  $\text{CO}_2$  et en transférant quatre paires d'électrons sur des coenzymes, trois paires sont acceptées par trois molécules de  $\text{NAD}^+$  et la quatrième paire d'électron est transférée sur une autre coenzyme, la flavine adénine dinucléotide (FAD). De plus une réaction du cycle est couplée à la phosphorylation d'une molécule de guanosine triphosphate (GTP). A son tour, la conversion de GTP en GTD est couplée à la synthèse d'ATP à partir d'ADP.

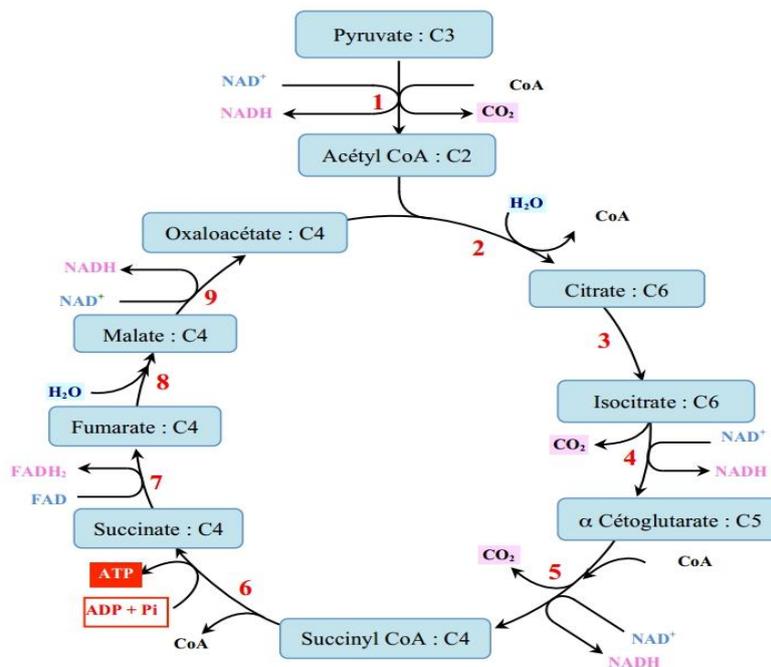
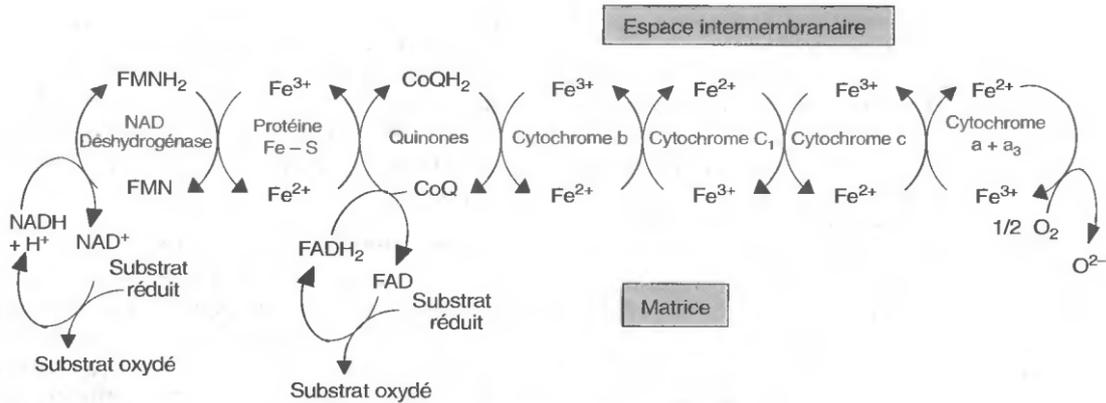


Figure 2: Oxydation de l'acétyl-CoA (cycle de Krebs).

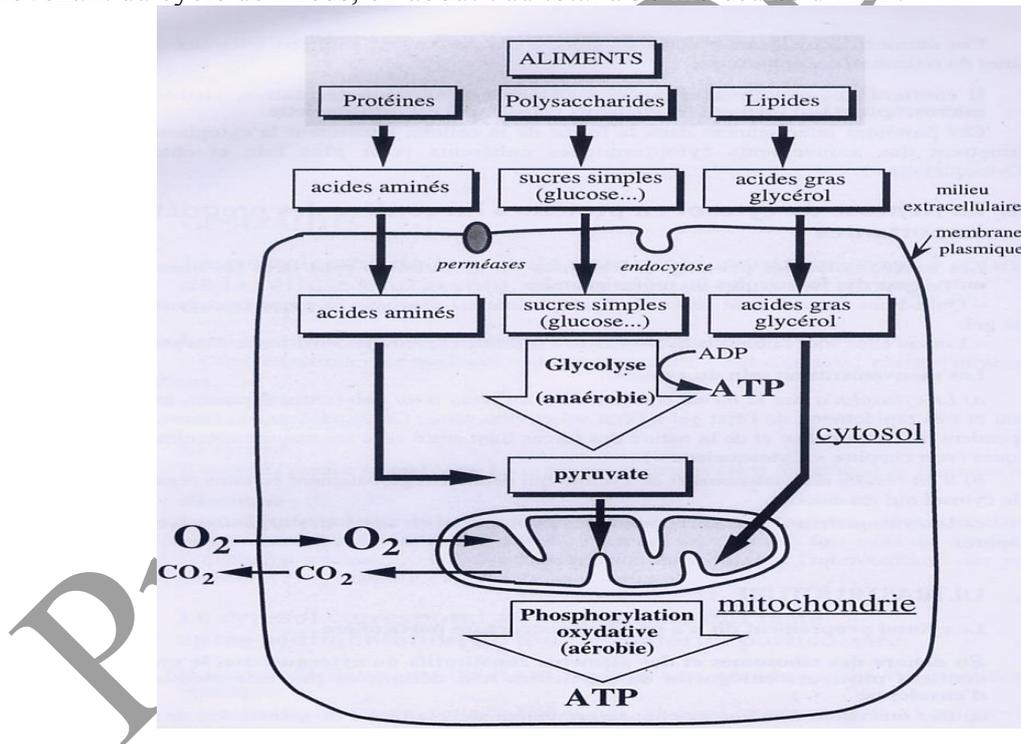
### 3.1.3-Transport d'électrons à l'oxygène par la CR de la MI : (translocation simultanée de protons de la matrice vers l'espace inter- membranaire)

Le transport des électrons jusqu'à l' $\text{O}_2$  depuis les coenzymes réduits  $\text{NADH}$  et  $\text{FADH}_2$  se fait par une suite de réactions d'oxydoréduction qui se déroulent dans la membrane interne et mettent en jeu les constituants de la chaîne respiratoire : déshydrogénases flavoprotéiques, ubiquinone, cytochromes et protéines fer-soufre (les constituants de cette chaîne représentent 25% des protéines de la membrane interne) chaque réaction fait intervenir des constituants de la chaise dont les potentiels d'oxydoréduction sont différents.



**Figure 3 : Chaîne respiratoire (CR ) et phosphorylation oxydative et (POx).**

Dans le cas de  $\text{NAD}^+$  deux électrons et un  $\text{H}^+$  se fixent sur la coenzyme pour donner  $\text{NADH}$ ; un deuxième  $\text{H}^+$  reste libre en solution. En ce qui concerne  $\text{FAD}$ , deux électrons et deux  $\text{H}^+$  se fixent sur la coenzyme pour donner  $\text{FADH}_2$ . A la fin de leur parcours, les électrons provenant du glucose se combinent avec l' $\text{O}_2$  ainsi qu'avec les ions  $\text{H}^+$  pour former des molécules d' $\text{H}_2\text{O}$ . En conclusion, le transfert de deux paires d'électrons libérés par la dégradation d'une molécule de glucose aboutit à la formation de  $10 + 12 + 12 = 34$  ATP. En ajoutant à ceux - ci les 2ATP provenant du cycle de Krebs, on aboutit au total à 38 molécules d'ATP.



**Figure 4 : Production de NADH, NADPH et de FADH2 dans la matrice à partir du cycle de l'acide citrique et de l'acétyl-coenzyme A.**

### 3.2-Synthèse des acides gras

La synthèse des acides gras peut s'opérer à l'intérieur des mitochondries grâce à un système connu dans le nom de système mitochondrial, qui suit le chemin inverse de celui pris par les acides gras lors de leur oxydation. On aboutit surtout à la synthèse de l'acide stéarique, mais aussi à de petites quantités d'acides palmitique, laurique, myristique, oléique et arachidonique.

### 3.3- Concentration de substances dans les mitochondries

Les mitochondries ont la possibilité de concentrer des substances dans la chambre interne. La coloration supra-vitale par le vert Janus est un exemple classique et connu depuis longtemps. Elles sont capables de concentrer des protéines, des lipides, des métaux (Ag, Fe, Ca).

### 3.4- Synthèse des protéines

Les mitoribosomes synthétisent 5 à 10% des protéines ce qui quantitativement faible mais qualitativement essentiel ; en effet la plupart des chaînes polypeptidiques synthétisées dans les mitochondries sont des constituants de la chaîne respiratoire et l'ATPase. Enfin il semble que le transporteur ADP-ATP soit également synthétisé par les mitoribosomes.

## IV- BIOGENESE DES MITOCHONDRIES OU CHONDRODIERESE

La demi-vie des mitochondries n'excède pas quelques jours dans les tissus animaux. Leur renouvellement est donc rapide et leur élimination est assurée par autophagie.

Les nouvelles mitochondries apparaissent dans une cellule se forment par division des mitochondries préexistantes qui après avoir augmenté de taille se scindent en mitochondries plus petites. Du point de vue morphologique la division des mitochondries semble pouvoir se dérouler selon deux mécanismes différents : la segmentation et la partition.

### 4.1- Segmentation

Ils y a étranglement progressif d'une région de la mitochondrie puis fusion des membranes au fond de cet étranglement.

### 4.2- Partition

Débute par la croissance d'une crête qui après avoir fusionné avec la membrane interne sur toute sa périphérie, partage la matrice en deux compartiments distincts puis la membrane externe s'invagine au niveau de cette crête particulière et forme une constriction de plus en plus profonde qui finit par séparer en deux la mitochondrie.

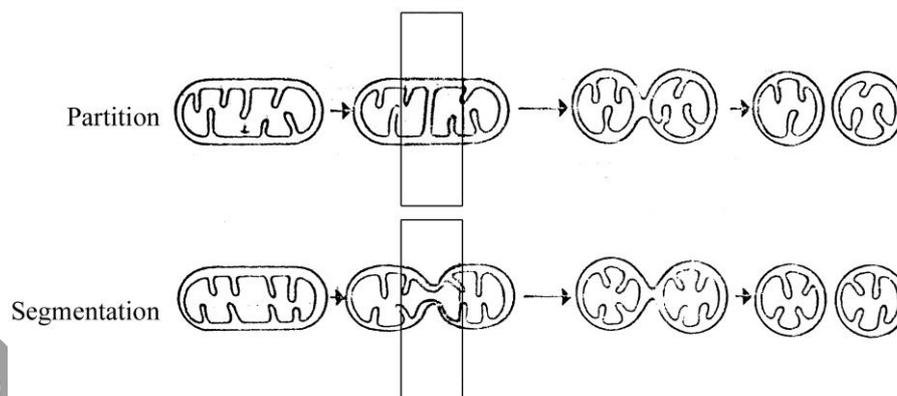


Figure 5 : Morphologie de la division des mitochondries ou chondrodiérèse.

### 4.3- Interdépendance des génomes de la mitochondrie et du noyau

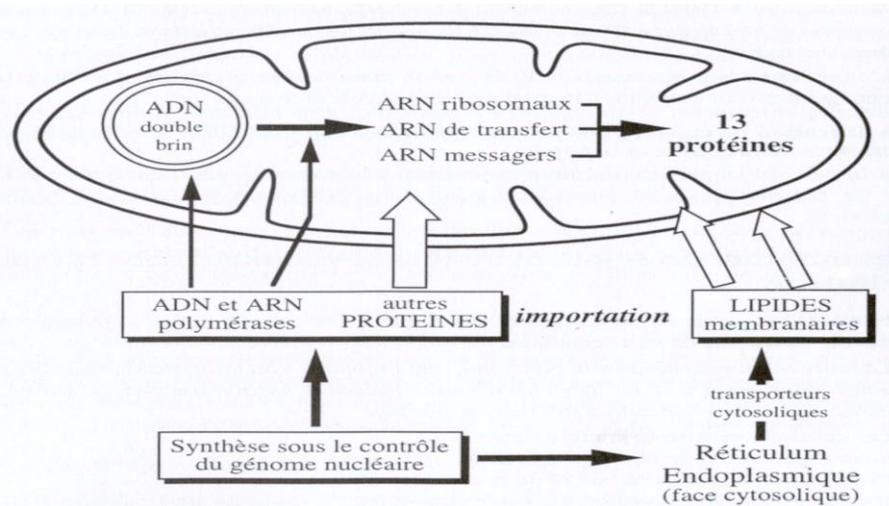
- La synthèse des constituants mitochondriaux est codée à la fois par le génome mitochondrial et par le génome nucléaire ; le génome mitochondrial ne code que pour quelques molécules ; ARNr des ribosomes mitochondriaux, ARNt différents de ceux codés par l'ADN du noyau et un peu plus d'une dizaine de chaînes polypeptidiques essentielles pour la CR.

- Toutes les informations nécessaires à la synthèse des autres constituants des mitochondries sont codées par le génome du noyau: enzymes de la réplication et de la transcription de l'ADNmt, aminoacyl-ARNt synthétases de la synthèse protéique mitochondriale, protéines des ribosomes mitochondriaux, enzymes de la matrice et de l'espace intermembranaire, enzymes de la synthèse des lipides membranaires, et bien d'autres.

- Les lipides sont sans doute transférés du réticulum endoplasmique aux membranes mitochondriales par des protéines porteuses spécifiques, notons que les mitochondries peuvent importer, puis éventuellement modifier de nombreux lipides membranaires.

#### 4.4- l'hérédité mitochondriale

*Les mitochondries sont donc des organites doués de continuité génétique.* Chez les organismes supérieurs à reproduction sexuée, l'hérédité mitochondriale est uniparentale ; elle est maternelle car les mitochondries constituant la pièce intermédiaire du spermatozoïde sont lysées dans le cytoplasme ovulaire.



**Figure 6 : L'ADN mitochondrial ne donne à l'organisme qu'une autonomie très limitée par rapport au génome nucléaire.**

#### V- MALADIES MITOCHONDRIALES

Ces maladies sont des maladies métaboliques dues à la déficience d'une enzyme localisée dans l'un des compartiments mitochondriaux. Elles relèvent de causes diverses :

- **Anomalies de transport intramitochondrial** de protéines codées par le génome nucléaire. Elles correspondent à des anomalies des gènes codant pour ces protéines, leurs récepteurs, les translocases, les enzymes de leur fixation sur des transporteurs ;
- **Anomalies de l'utilisation intramitochondriale des substrats** (pyruvate, cycle de Krebs,  $\beta$ -oxydation, cycle de l'urée...);
- **Anomalies de la chaîne respiratoire (cytopathies)** qui posent des problèmes difficiles à résoudre du fait de la double origine, nucléaire et mitochondriale.

Ces pathologies s'expriment par des manifestations cliniques dans des cellules présentant deux caractéristiques : une consommation très importante d'oxygène aussi ces cellules ne se renouvellent pas.

Un exemple concerne les conséquences d'une mutation d'un seul nucléotide dans l'ADN mitochondrial qui entraîne le remplacement d'un résidu arginine par un histidine (340ème acide aminé de la sous-unité ND4 du complexe I (une des 42 sous-unités de ce complexe)). Ce simple changement est à l'origine de plusieurs maladies neuromusculaires très invalidantes. Bien que le nombre de gènes mitochondriaux soit faible, les maladies qui leur incombent sont relativement fréquentes. Ceci est dû au fait que les anomalies de réplication de l'ADN sont beaucoup plus fréquentes dans les mitochondries que dans le noyau de la cellule.

Comme pour d'autres maladies métaboliques humaines, de nouvelles techniques de traitement sont envisageables, fondées sur le clonage des gènes et leur transfert dans les cellules déficientes (utilisation de vecteurs viraux, introduction directe par micro-injection).

## VI- MITOCHONDRIES ET MORT CELLULAIRE

L'hypothèse selon laquelle les mitochondries jouent un rôle majeur dans le processus de mort cellulaire paraît être confirmée. En effet la mort cellulaire qu'elle que soit physiologique (apoptose) ou accidentelle (nécrose) est la conséquence d'une ouverture de mégacanaux qui rend la membrane interne perméable à des molécules de PM inférieur à 1500 Da.

Les conséquences sont multiples :

- Chute de potentiel de la membrane interne,
- Arrêt de la chaîne respiratoire et de la synthèse d'ATP
- Libération dans le cytosol de molécules apoptogènes (dont les ions calcium et le cytochrome C)

Si le signal de mort est très intense et si les modifications de la perméabilité sont très rapides, il y a altération de la membrane plasmique et mort cellulaire brutale avant que les protéases apoptogènes ne soient mises en jeu : c'est la nécrose.

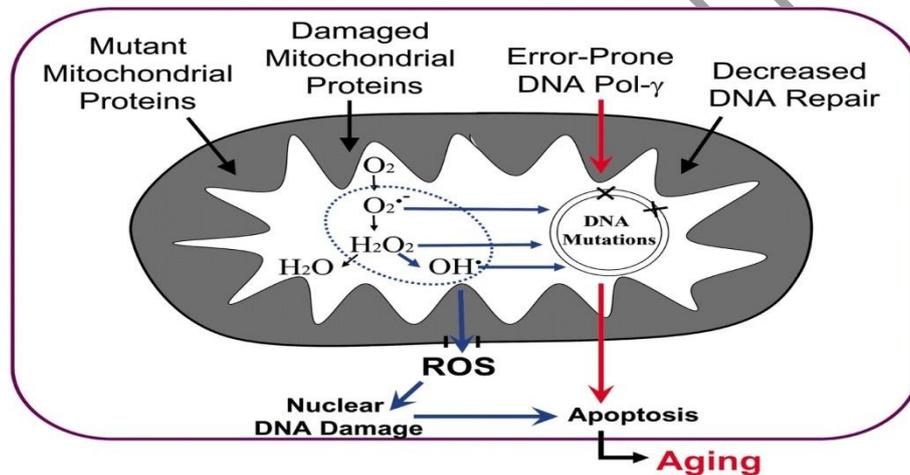


Figure 7: Intervention de la mitochondrie dans le processus de mort cellulaire programmée.