

AUTRES FONCTIONS DE LA MITOCHONDRIE

bensoltane_samira@yahoo.fr

1- Rappel : Glycolyse, β -oxydation et cycle de l'acide citrique

Dans le cytosol, le glucose entre dans sa voie métabolique (glycolyse) qui consiste en une série de réactions qui convertissent une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate avec production associée de 2 ATP et 2 NADH + H⁺. Le pyruvate est transporté à l'intérieur de la mitochondrie où il est ensuite transformé en acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase. Les acides gras sont importés dans la mitochondrie et y sont aussi convertis en acétyl-CoA. L'acétyl-CoA entre ensuite dans une troisième voie métabolique, le cycle de l'acide citrique dans lequel il est déshydrogéné en fournissant du FADH₂ et NADH + H⁺ et du CO₂.

I- Transport au travers de l'enveloppe mitochondriale

De ce qui précède il apparaît que la production d'ATP requiert une provision de métabolites tels que les acides gras, le pyruvate et les acides aminés dans l'espace matriciel. L'enveloppe mitochondriale contient donc de nombreuses protéines de transport, les porines, échangeurs et transporteurs (revoir les principales classes de protéines membranaires de transport). Le transport semble s'effectuer sur des sites bien précis, nommés « sites de contact mitochondriaux », au niveau desquels les deux membranes unitaires sont rapprochées. Ces sites regroupent différentes protéines transporteuses.

Pour s'approvisionner activement en métabolites, les mitochondries ont adopté la même stratégie que la cellule au niveau de sa membrane plasmique : elles utilisent un gradient électrochimique pour faciliter le transport au travers de la membrane interne. Dans le cas de la membrane plasmique (de la cellule), c'est le gradient de Na⁺ et K⁺, (entretenu par les pompes mises en jeu par hydrolyse de l'ATP) qui facilite le transport. Dans la membrane interne (au niveau de la crête mitochondriale), le transport utilise le gradient de protons (H⁺) entretenu par les complexes I, III et IV qui sont actionnés par l'association transitoire avec des électrons provenant du NADH. Si la membrane plasmique utilise le gradient de Na⁺ pour le transport de glucose ou les échangeurs Na⁺/H⁺ pour la régulation du pH, les mitochondries utilisent le gradient de protons (H⁺) pour le transport de pyruvate et H₂PO₄⁻ (Pi) et l'échange d'ADP/ATP.

1.1- Transport à travers la membrane externe (ME)

La ME contient des porines, protéines transmembranaires formant de véritables pores. Leur sélectivité et leur spécificité ne sont pas encore bien connues. Le canal anionique VDAC (voltage-dependent anion channel) est considéré comme la voie principale de passage des métabolites à travers la ME. Ce canal est constitué d'une protéine de 31 kDa adoptant une structure de β tonneau. Ce pore a un diamètre interne de 2,5 nm qui permettrait donc le libre passage des acides gras, du pyruvate, des acides aminés et de nucléotides. Le passage à travers la membrane interne est sélectif et réalisé par des transporteurs et échangeurs. Quelques exemples de transport sont donnés ci-dessous :

- **ATP/ADP** L'ADP (entrant) et l'ATP (sortant) sont échangés entre la matrice mitochondriale et le cytoplasme de la cellule par l'ANT (adenine nucleotide translocase), protéine possédant 6 hélices transmembranaires et un poids moléculaire de 35 kDa. Ce transporteur, actif sous forme de dimère, est la protéine la plus abondante de la membrane interne. Il en existe 3 isoformes qui fonctionnent par antiport, déplaçant l'ADP³⁻ vers l'intérieur contre l'ATP⁴⁻ vers l'extérieur. La réaction

d'échange est électrogénique et rendue possible par le composant électrique du gradient de protons (H^+).

- **(Pi)** Le phosphate inorganique, nécessaire à la phosphorylation de l'ADP est apporté par le co-transporteur (symport), protéine de 33 kDa, active sous forme de dimère $H^+/H_2PO_4^-$
- **Pyruvate** Le pyruvate est transporté à l'intérieur de la mitochondrie par le co-transporteur (symport), H^+ /pyruvate translocase, de 40 kDa de poids moléculaire (mal caractérisé par ailleurs) et mis en jeu par le gradient de protons (H^+) (symport).
- **Acides Gras** ils (le plus abondant étant l'acide palmitique (C16) traversent la membrane interne de la mitochondrie grâce à une liaison avec la carnitine (vitamine B) qui facilite le transport. Les événements se déroulent comme suit : à l'extérieur de la mitochondrie l'acide gras se lie à un groupe CoA qui sera rapidement remplacé par un groupe carnitine, résultant dans la formation d'un acylcarnitine, réaction catalysée par la carnitine-palmitoyltransférase-I (CPT-I, poids moléculaire 88 kDa). La carnitine est reconnue par un transporteur situé dans la MI et qui échange l'acide gras-carnitine contre une carnitine libre (provenant de l'intérieur). Cet échangeur est appelé carnitine/acylcarnitine translocase (CACT, poids moléculaire de 33 kDa). Dans l'espace matriciel, la carnitine est séparée de l'acide gras par la carnitine palmitoyltransférase-II (CPT-II, poids moléculaire de 68 kDa). Il se lie alors au CoA, formant un palmitoyl-CoA, disponible pour la β -oxydation dans l'espace matriciel.

II- Rôle de la mitochondrie dans la synthèse des hormones stéroïdes

Les mitochondries sont impliquées dans la biosynthèse des hormones stéroïdes dont le cholestérol est le précurseur. Ce sont les cytochromes P450_{scc} et P450_{aldo}, dans la matrice mitochondriale, qui font entrer le cholestérol dans la chaîne de biosynthèse des stéroïdes. En fonction de la glande endocrine dans laquelle elle se produit, cette biosynthèse peut aboutir à la formation de :

- Testostérone, dans le testicule,
- Progestérone et d'œstradiol, dans l'ovaire,
- Glucocorticoïdes comme le cortisol (divers rôles dont lutte contre l'inflammation), dans la glande surrénale, minéralocorticoïdes comme l'aldostérone (rôle dans l'équilibre ionique), dans la glande surrénale.

L'étape limitante de la production des stéroïdes est le transport de cholestérol à travers l'espace inter membranaire. Parce que le cholestérol est un lipide, il nécessite l'intervention d'une protéine de transport pour transiter dans le milieu aqueux. Ce rôle est joué par la protéine StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein, d'un poids moléculaire de 30 kDa) dont le dysfonctionnement (dû à une mutation génétique) se manifeste par une hyperplasie compensatrice de la corticosurrénale.

III- Rôle des mitochondries dans l'homéostasie du Ca^{2+}

La mitochondrie participe avec le réticulum endoplasmique à la régulation de la concentration intracellulaire de calcium. Cependant, la pompe membranaire qui assure ce passage de Ca^{2+} vers la matrice n'a pas encore été identifiée.

IV- Rôle de la mitochondrie dans la mort cellulaire programmée (apoptose)

Dans certains cas les cellules sont soumises à un processus de mort programmée (apoptose). Cela se manifeste par exemple : lors de dommages irréparables de l'ADN (chimiothérapie, rayons-X, radicaux libres d'oxygène), lors de la perte de contact cellule-matrice ou cellule-cellule, ou lors de la mise en jeu d'une horloge interne dont le mécanisme moléculaire est encore mal compris (les leucocytes polynucléaires ont une vie moyenne limitée à quelques dizaines d'heures, après quoi ils meurent par apoptose).

Dans ce processus, la fuite de cytochrome c par un pore nouvellement créé dans la membrane mitochondriale externe, PTPC (permeability-transition pore complex) qui comprend parmi d'autres protéines le canal anionique VDAC (évoqué plus haut), joue un rôle capital. Le cytochrome c ainsi relargué dans le cytoplasme participe à l'assemblage d'un complexe protéique (apoptosome), responsable de l'activation de protéases, enzymes protéolytiques appelées caspases. Les caspases détruisent d'importants composants moléculaires du noyau et du cytoplasme, ce qui conduit à la mort de la cellule. Cette cellule sera phagocytée par des macrophages ou par des cellules voisines, sans laisser de traces, ce qui évite le déclenchement de la réponse inflammatoire. Ce phénomène se distingue de la nécrose cellulaire, au cours de laquelle le contenu cellulaire est répandu dans l'environnement tissulaire, ce qui provoque une réponse inflammatoire avec tous les symptômes de douleur, enflure (œdème), chaleur et rougeur.

V- Maladies liées aux mitochondries

Les maladies dues aux défauts de la chaîne de phosphorylation oxydative peuvent concerner tous les organes et survenir à n'importe quel âge. Cependant elles se manifestent dans les organes qui nécessitent une demande élevée d'ATP, tels que le muscle squelettique et cardiaque, et aussi le cerveau et le foie. Les manifestations cliniques sont des neuropathies, myopathies, cardiopathies isolées ou combinées entre elles. Les maladies mitochondriales sont sévères, souvent mortelles et toujours de nature complexe car elles dépendent de deux génomes (nucléaire et mitochondrial). Dans la plupart des cas elles sont transmises par la mère en raison de l'origine exclusivement ovulaire des mitochondries.

VI- Médecine légale

L'ADNmt a pu être considéré comme le 24^{ème} chromosome chez l'Homme et a été même le premier à être complètement séquencé. Etant donné qu'il y a plus de 1000 copies d'ADNmt par cellule, c'est le chromosome le plus abondant et surtout c'est souvent le seul ADN présent en quantité suffisante pour permettre des investigations en médecine légale et en paléontologie (fossiles). Un exemple d'utilisation médico-légale de l'ADNmt est illustré par l'établissement de parenté entre des enfants orphelins et leur grand-mères présumées, après la « disparition » de leurs parents dans les années 1990 en Argentine sous le régime de junte militaire. L'ADNmt a également été indispensable dans l'identification des ossements des membres de la famille du Tsar Nicolas II assassinés à Yekaterinburg par les Bolcheviques en Russie en 1917. Enfin, l'analyse minutieuse de la séquence de l'ADNmt humain a prouvé que l'homme moderne, Homo sapiens sapiens, est originaire d'Afrique et qu'il a commencé à coloniser les différents continents il y a environ 150 000 ans.

VII- Les inhibiteurs mitochondriaux

1- L'arsenic: métalloïde naturel, provoque des empoisonnements lents, lorsque il est administré à dose faible et répétée. A dose massive, l'empoisonnement est plus rapide. Il bloque le cycle de l'acide citrique et donc la production de NAD et de FADH , indispensables au fonctionnement subséquent de la chaîne respiratoire.

2- Le cyanure : Le cyanure, sel de l'acide cyanhydrique (HCN), a un effet très brutal par sa propriété de se complexer facilement aux ions métalliques qui composent les groupements prosthétiques de la cytochrome c oxydase (complexe IV dans la chaîne respiratoire) et de l'hémoglobine (comme le fait le monoxyde de carbone). Dans la mitochondrie sa fixation sur le complexe IV empêche instantanément toute production d'ATP.

3- Les complexes organophosphorés : Les organophosphorés réduisent fortement la production d'ATP en empêchant le fonctionnement du complexe I, premier élément de la chaîne respiratoire.