

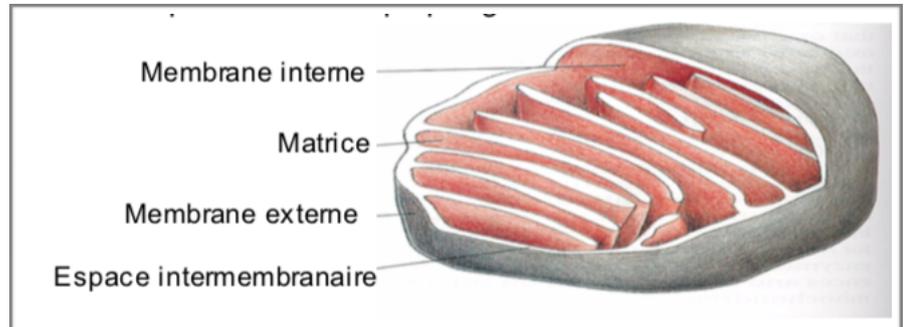
Mitochondries et peroxysomes

I. Organisation des mitochondries

A. Structure

La mitochondrie est un organe intra-cellulaire cytoplasmique à **double membrane** possédant son propre génome : une membrane **externe** et une membrane **interne** (5x plus grande car elle forme des **crêtes**).

On va définir des compartiments mitochondriaux.



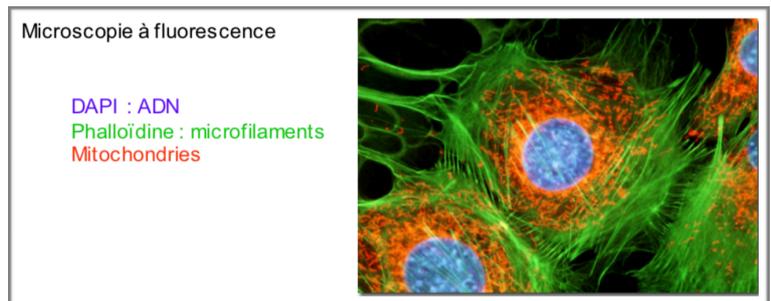
Entre membrane interne et externe : **espace intermembranaire**. Délimité par la membrane interne : **matrice mitochondriale** (milieu aqueux possédant des enzymes d'oxydation). Elle ne touche pas la membrane externe. Les AG sont oxydés dans la matrice mitochondriale.

Morphologie hétérogène et changeante.

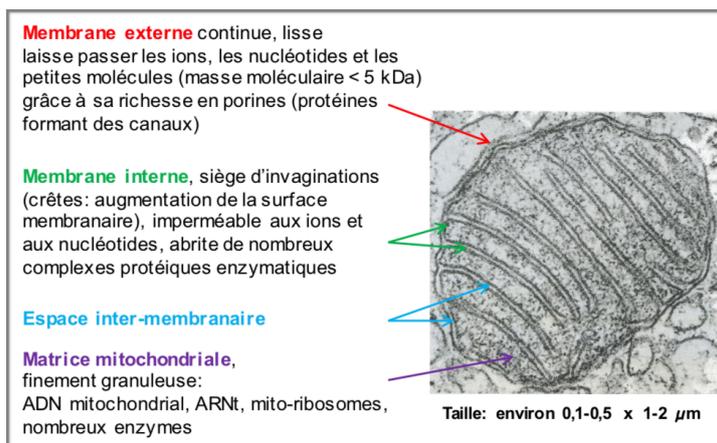
MO : organe cytoplasmique et d'**aspect filamenteux ou arrondi**.

Mitochondries dans **cytoplasme** (pas dans noyau)

Phalloïdine : empêche le dépolydimérisation des microfilaments d'actine.



ME :



Les porines forment des canaux laissant passer des petites molécules

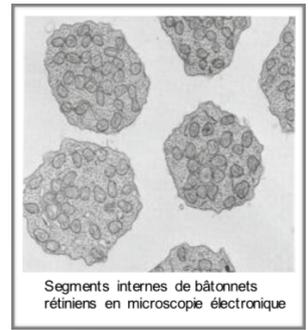
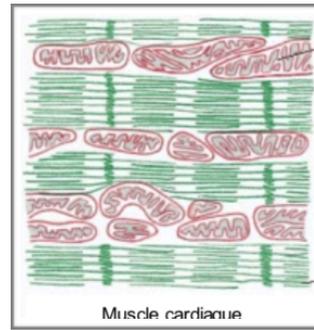
Membrane interne, elle, imperméable aux ions, nucléotides, ATP, ADP.

Composé des deux membranes différentes leur conférant des propriétés différentes.

Taille mitochondries : environ celle d'une bactérie (1 micron).

Seuls les eucaryotes possèdent des mitochondries. Le nombre et la distribution des mitochondries selon les tissus, les cellules et les besoins énergétiques :

- pas de mitochondries dans les GR
- environ 100 à 5000 mitochondries dans la plupart des cellules.
- elles occupent 80% du volume des bâtonnets rétiniens et 40% du volume des myosites cardiaques.



Localisation des mitochondries aux sites de forte demande énergétique.

B. Dynamique mitochondriale

Les mitochondries sont mobiles et plastiques : notion de dynamique mitochondriale. Elles se déplacent dans le cytoplasme, guidées par les microtubules (kinésines dans le sens antérograde, dynéines rétrogrades). Elles se déforment (rapidement) en se déplaçant.



Elles sont capables de fusionner et de se fragmenter : fusion/fission.

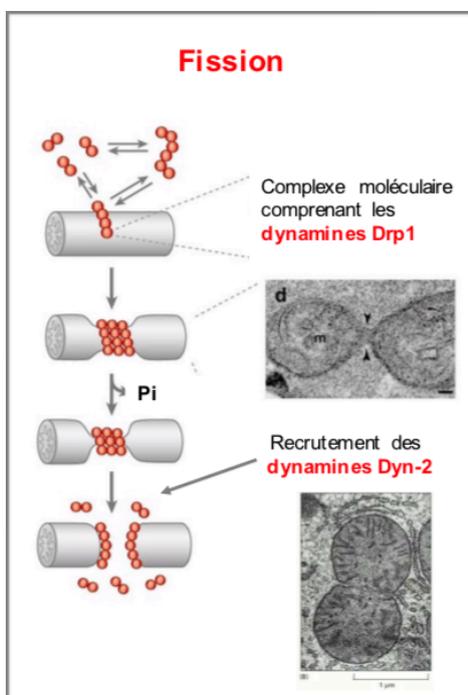
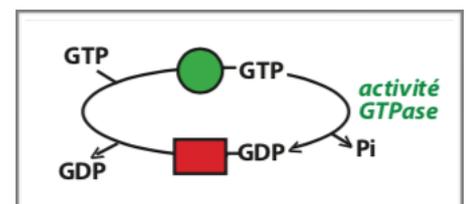
La fission permet la division des mitochondries avant la mitose.

La fusion permet l'échange de matériel intra-mitochondriale (dont ARNmt)

Fission et fusion

Intervention des petites protéines G de la famille des dynamines.

Les protéines G en fonction de leur liaison avec GDP ou GTP changent de conformations.

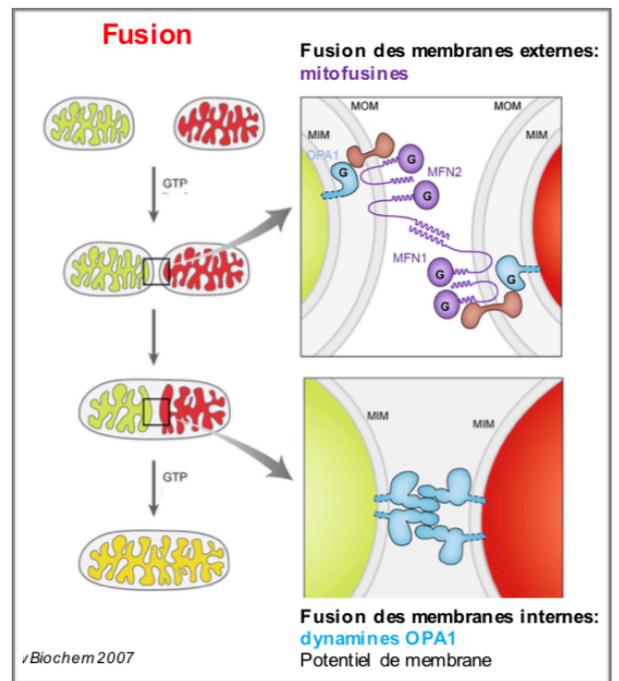


Recrutement des dynamines du cytosol qui vont enserrer la mitochondrie (membrane externe). En changeant de conformation, elle recrute d'autres dynamines qui vont entraîner la coupure de la mitochondrie en deux morceaux : deux mitochondries filles.

D'autres dynamines (petite protéine G) sont recrutés. Les **mitofusines** traversent la membrane externe des mitochondries puis interagissent l'une avec l'autre au sein de la même mitochondrie puis d'une mitochondrie vers l'autre.

Cela entraîne le rapprochement des deux mitochondries, qui vont finir par mélanger leurs lipides et fusionner.

La fusion membrane interne fait intervenir d'autre **protéines (OPA1)**. OPA1 responsable de maladies de la rétine par exemple.



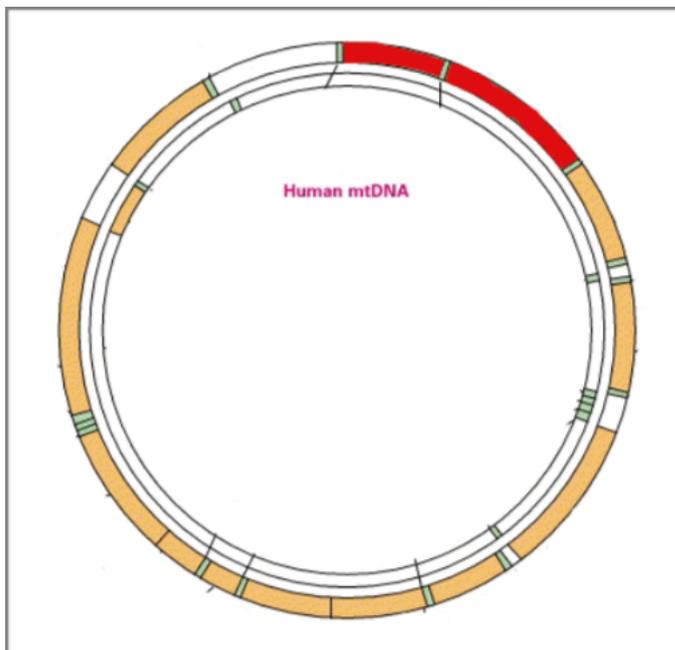
C. **Géome mitochondrial**

Les mitochondries ont leur propre génome (1% ADN total). L'ADN mitochondiale est **circulaire** et situé **dans la matrice**.

Il est **capable de se compacter** mais n'as pas d'histones (ADN nu).

Il est **bicaténaire** : il a deux brins reliés par des liaisons faibles par complémentarité des bases (comme ADN nucléaire mais bcp plus petit).

Le nombre de copies variable suivant les mitochondries : 1000 à 10 000 copies du génome mitochondrial par cellule (*versus* 2 copies du génome nucléaire).



Différence ADN Mitochondrial et ADN nucléaire :

- *Absence d'introns
- *Systèmes de réparation peu efficaces (sujet à mutations)
- *Quelques différences dans le code génétique

ADN mitochondiale est transcrit en :

13 ARNm permettant synthèse des prot de la chaine respiratoire

2 ARN ribosomaux entrant dans la composition de ribosomes spécifiques (mitoribosomes)

22 ARNt permettant traduction en prot des ARNm codés par l'ADNmt.

Les prot codées par l'ADNmt restent dans la mitochondrie : chaine respiratoire.

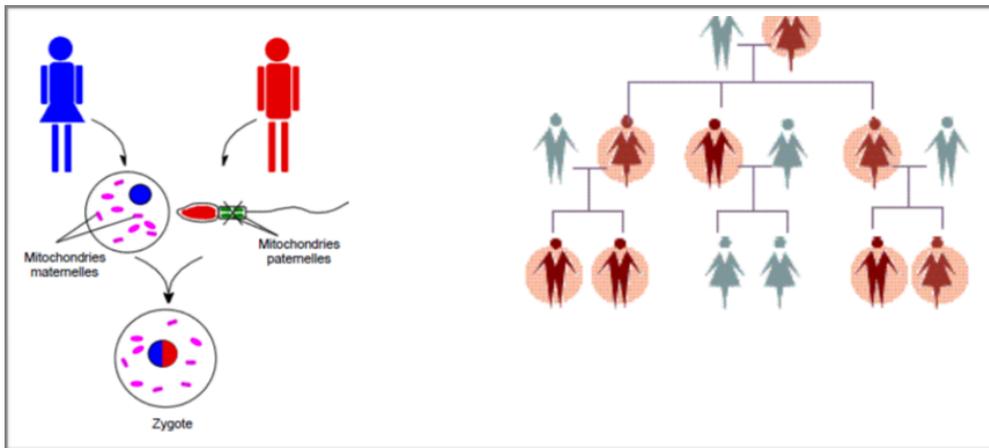
Transmission maternelle de l'ADN mitochondrial

L'ADN mitochondrial **provient exclusivement de la mère.**

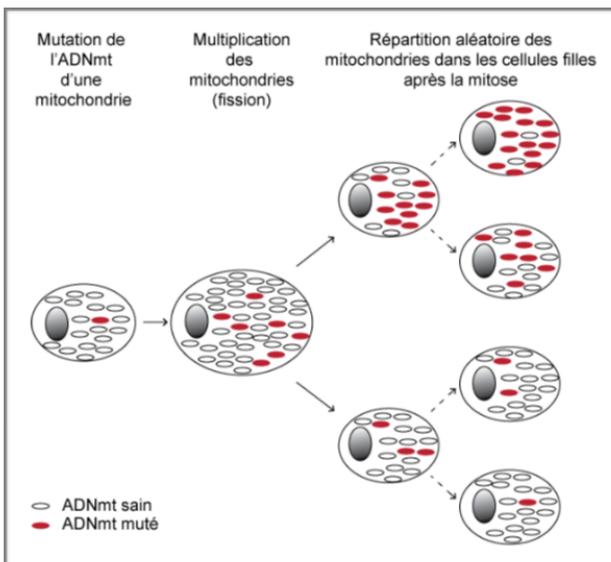
Mutation de l'ADNmt :

Maladies qui touchent les deux sexes mais se transmettent par la mère.

Atteinte de plusieurs organes (surtout ceux à forte demande énergétique : coeur, muscle, cerveau..)



Mutations : hétéroplasmie



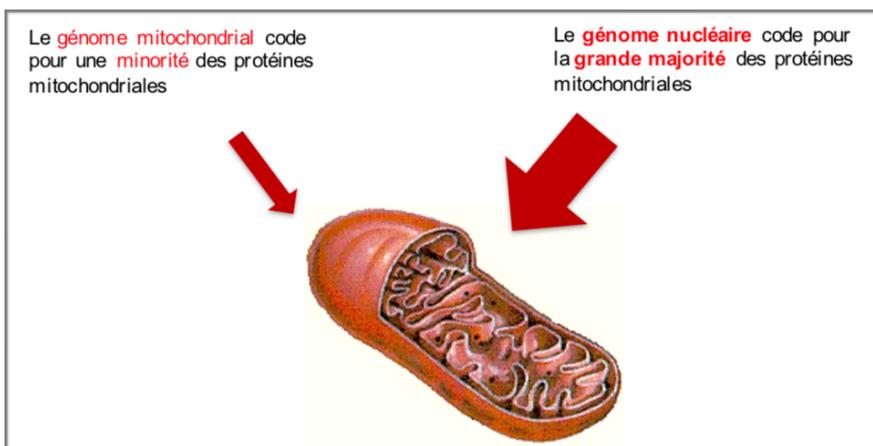
Les mutations de l'ADNmt sont présentes dans des proportions différentes d'une cellule à l'autre (hétéroplasmie)

Du fait de l'hétéroplasmie ovocytaire, une femme présentant une mutation pathogène de l'ADNmt pourra transmettre une maladie de sévérité différente à ses enfants.

De plus, chez le zygote, la ségrégation mitotique aléatoire des mitochondries lors du développement conduira à une atteinte variable selon les tissus.

Attention certaines maladies mitochondriales génétiques sont liées à des altérations du génome nucléaire (environ 1500 protéines codées par le noyau sont exportées dans la mitochondrie).

Dans ce cas la transmission est mendélienne et toutes les mitochondries sont atteintes.

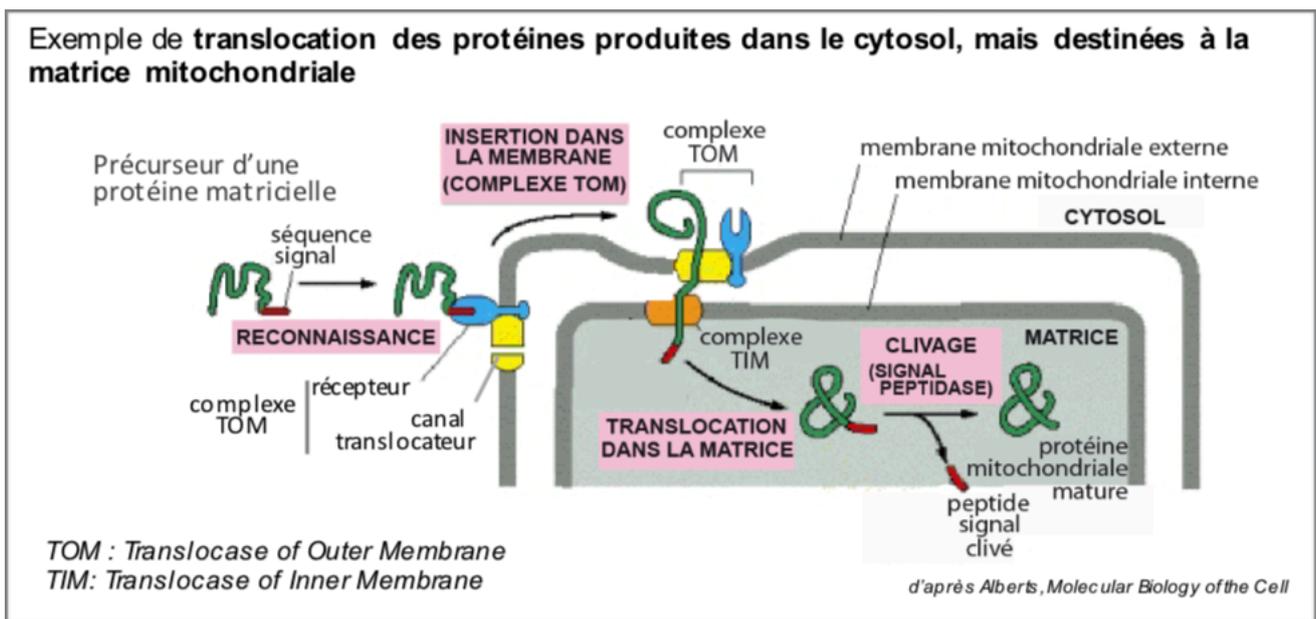


Nécessité de systèmes d'importation des protéines à destinée mitochondriale du cytosol vers la mitochondrie

D. Importation mitochondriale de protéines produites dans le cytosol

Systèmes de translocation post traditionnelle des protéines synthétisées dans le cytosol basés sur la reconnaissance de signaux d'adressage spécifiques :

- par le complexe multiprotéique TOM (translocases de la membrane externe), qui reconnaît les protéines mitochondriales et les transporte à travers la membrane mitochondriale externe grâce à son canal translocateur.
- puis par un complexe secondaire permettant la localisation définitive de la protéine dans l'un des secteurs mitochondriaux (mb externe, espace intermembranaire, matrice).



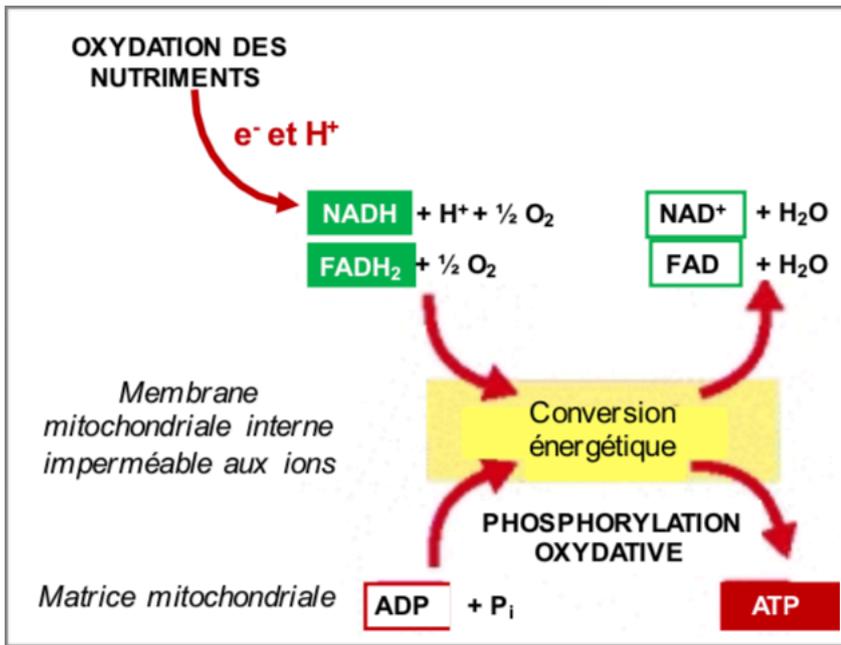
Complexe secondaire TIM : fait rentrer par un système de canaux jusqu'à la matrice
Autre complexe pour d'autre lieux d'importation.

II. Fonctions des mitochondries

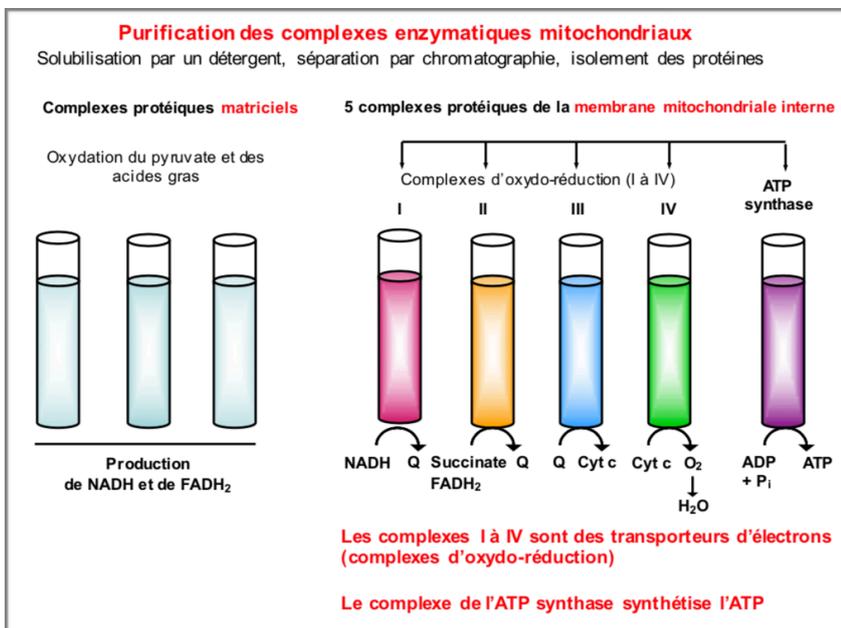
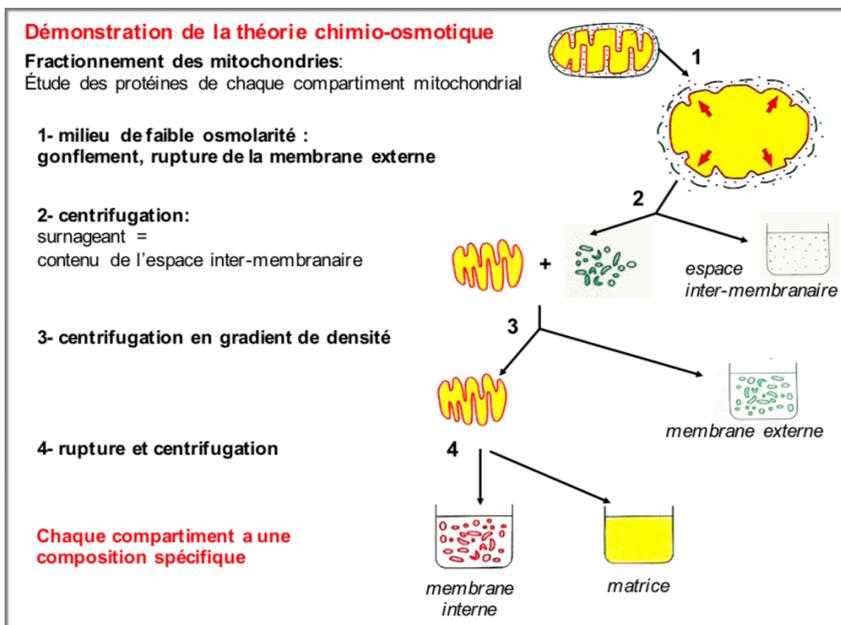
A. Rôle central de la mitochondries dans le métabolisme énergétique

L'énergie est transportée dans la cellule principalement sous la forme d'Adénosine triphosphate. L'énergie de la cellule provient de l'oxydation des nutriments (glucides, lipides, AA). Elle peut être stockée dans des liaisons chimiques particulières.

La mitochondries permet la synthèse d'ATP par couplage chimio-osmotique indirect
ATP transports membranaires

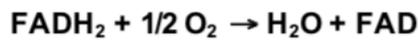
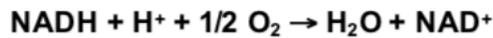
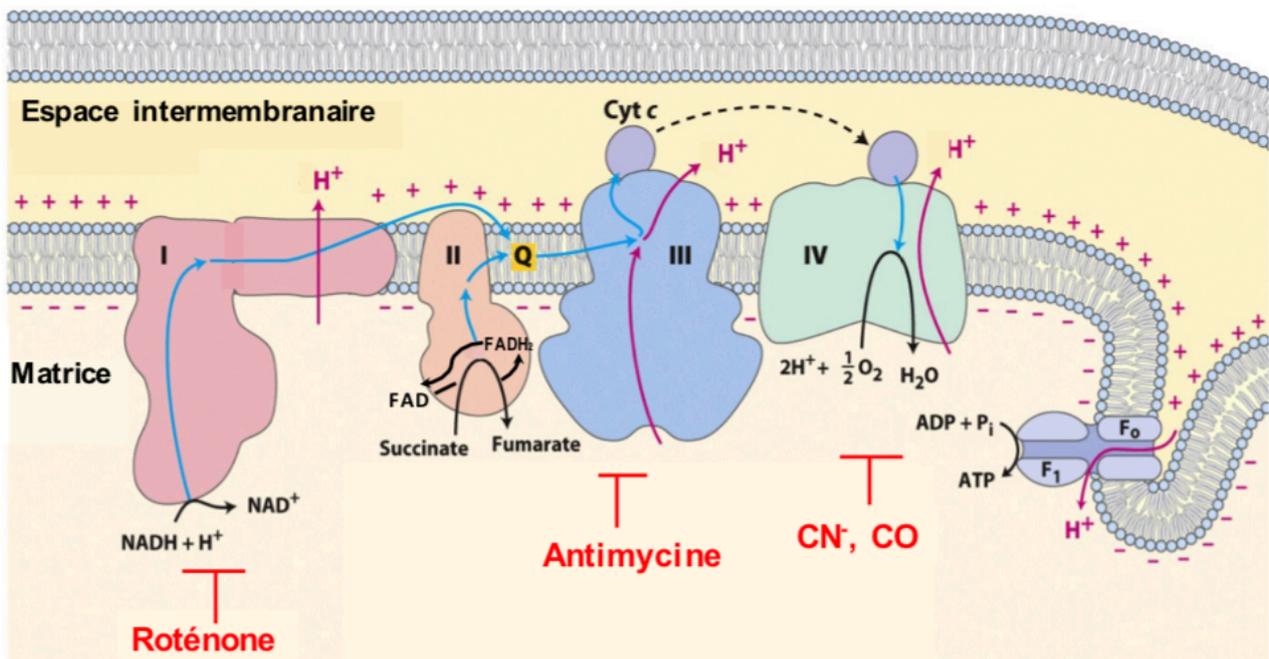


Principe du couplage chimio-osmotique



Oxygène capable de traverser les deux membranes mitochondriales

Vue d'ensemble de la chaîne respiratoire mitochondriale Théorie chimio-osmotique de Mitchell (1961, prix Nobel 1978)



d'après
Lehninger, Principles of Biochemistry

Synthèse ATP : Utilisation réactions oxydo-réductions à partir de coenzymes réduits pour faire un gradient de proton qui va entraîner un changement de conformation.

En rouge : les inhibiteurs de la chaîne respiratoire : roténone, antimycine, CN- (cyanure), CO.

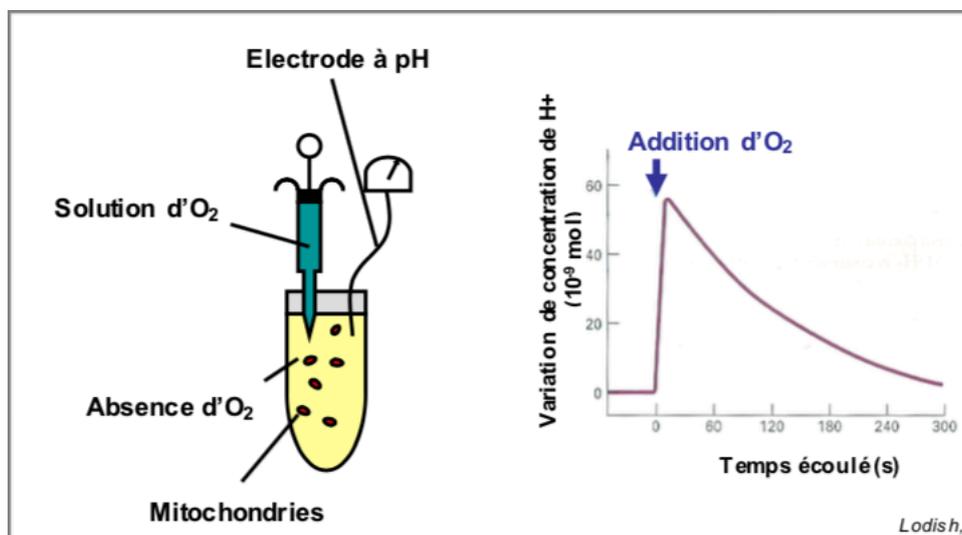
Si on bloque un complexe, tout est bloqué.

Les membranes interne et externe n'ont pas la même composition en phospholipides et en protéines.

Membrane interne : imperméable aux ions contrairement à la membrane externe.

Il existe un gradient électro-chimique (gradient de charges et gradient de pH de part et d'autre de la membrane interne mitochondriale).

Le transfert du NADH et l'O₂ est couplé au pompage transmembranaire de protons.



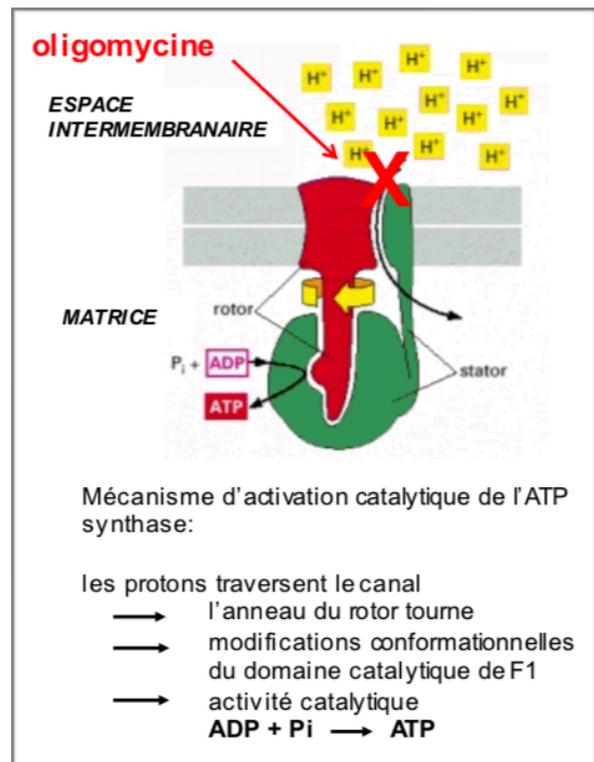
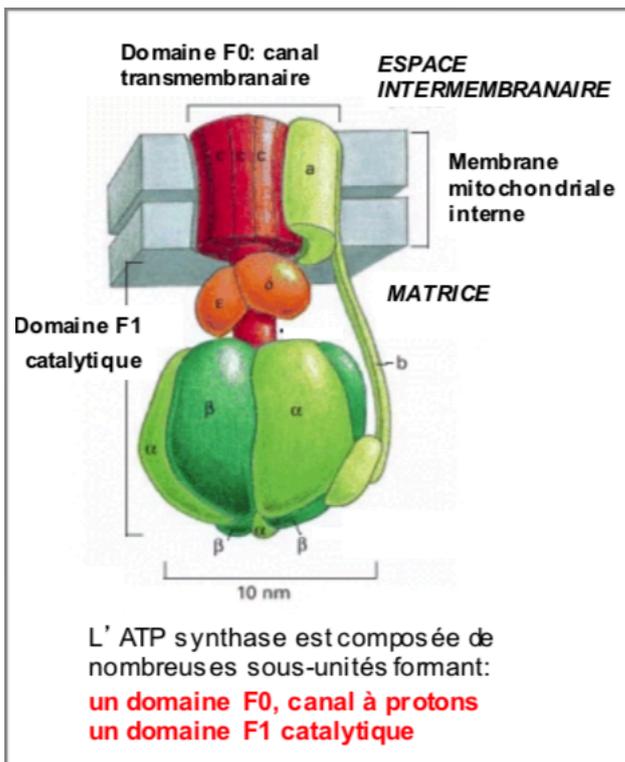
Lodish,

Si on ajoute un donneur d'électrons oxydable (NADH) à une suspension de mitochondries privées d'O₂, il n'y a pas d'oxydation, ni de synthèse d'ATP.

Si on introduit de l'O₂ en quantité limitante dans le système, le pH de la solution baisse : l'oxydation du NADH est couplé à un efflux de protons hors des mitochondries

La consommation d'oxygène s'accompagne du retour des ions H⁺ dans les mitochondries (le milieu retourne à sa valeur basale de pH) et de la synthèse d'ATP

La synthèse d'ATP utilise l'énergie du flux de protons



F0 : transmembranaire, capable de faire passer protons
 F1 catalytique. Ces particules sont nécessaires à la synthèse d'ATP.

Oligomycine : toxique, empêche le gradient de proton de se dissiper, empêche la formation ATP. Il bloque fonctionnement chaîne respiratoire.

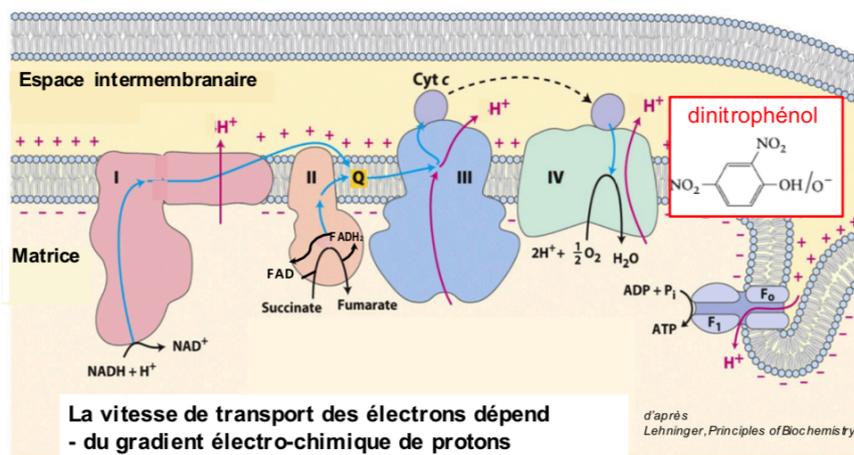
Le gradient de pH est nécessaire à la production d'ATP.

L' **oligomycine** bloque le canal **F₀** de l'ATP synthase

- inhibe la synthèse d'ATP
- inhibe le transport des électrons (et donc la consommation d'O₂)

Les **agents découplants** comme le dinitrophénol **dissipent le gradient de protons**

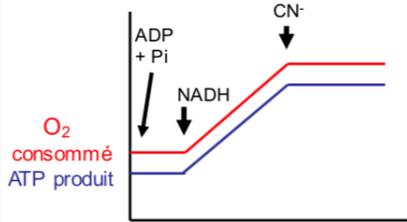
- inhibent la synthèse d'ATP
- augmentent la vitesse de transport des électrons (et donc la consommation d'O₂)



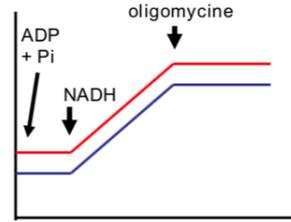
La vitesse de transport des électrons dépend
 - du gradient électro-chimique de protons
 - du rapport ATP/ADP

d'après
 Lehninger, Principles of Biochemistry

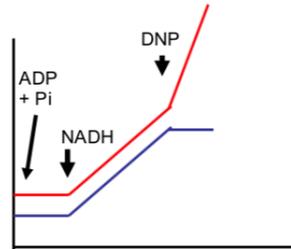
L'inhibition du transfert d'électrons
 inhibe la synthèse d'ATP



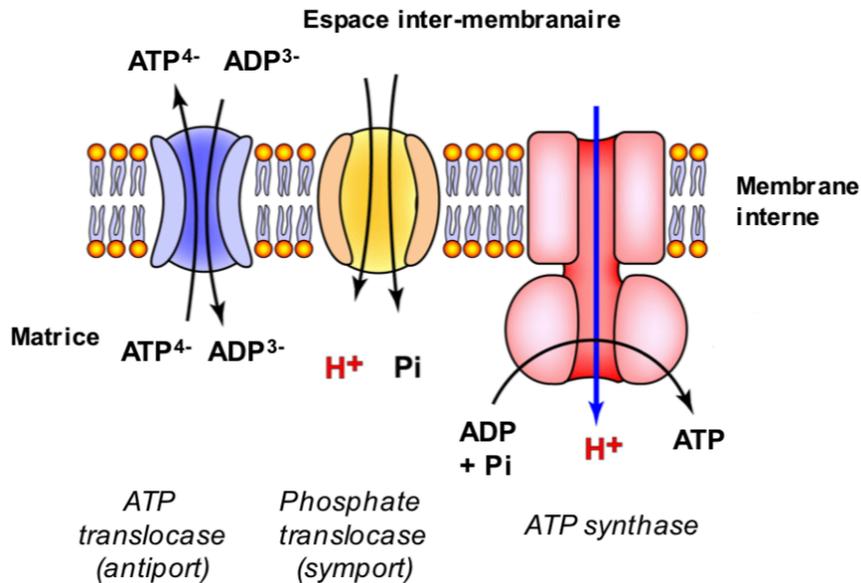
L'inhibition de l'ATP synthase
 bloque la chaîne respiratoire



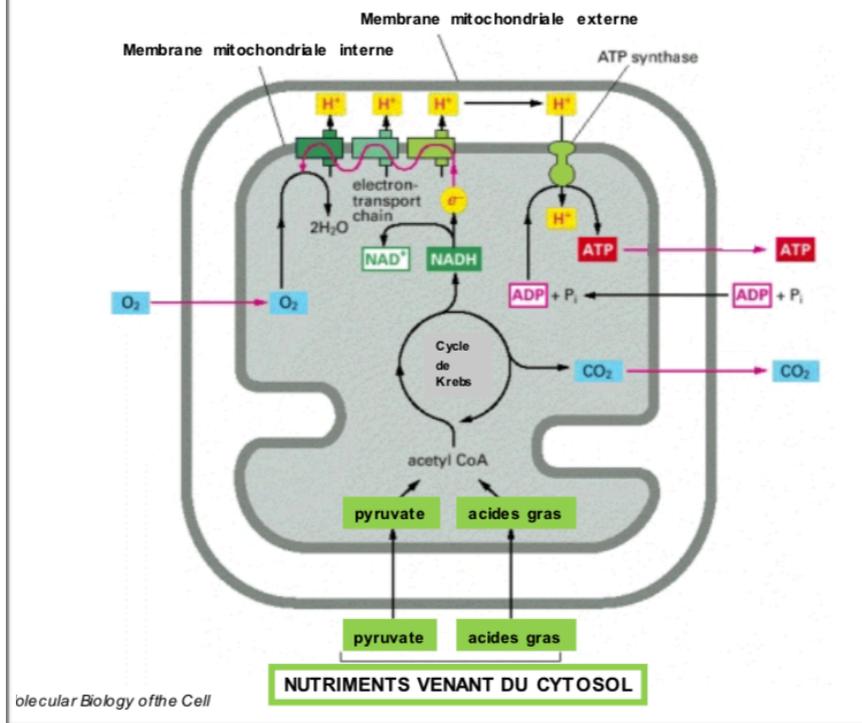
Les agents découplants accélèrent le
 transport des électrons
 et inhibent la synthèse d'ATP



**Utilisation du gradient électrochimique de protons pour l'entrée des
 substrats nécessaires à la synthèse d'ATP, et pour la sortie de l'ATP**

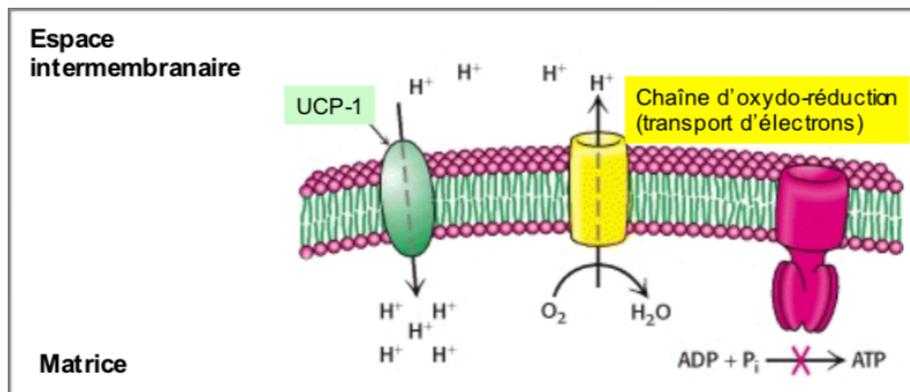


Vue d'ensemble du métabolisme énergétique mitochondrial



Dans le tissu adipeux brun, une protéine découplante mitochondriale permet la production de chaleur.

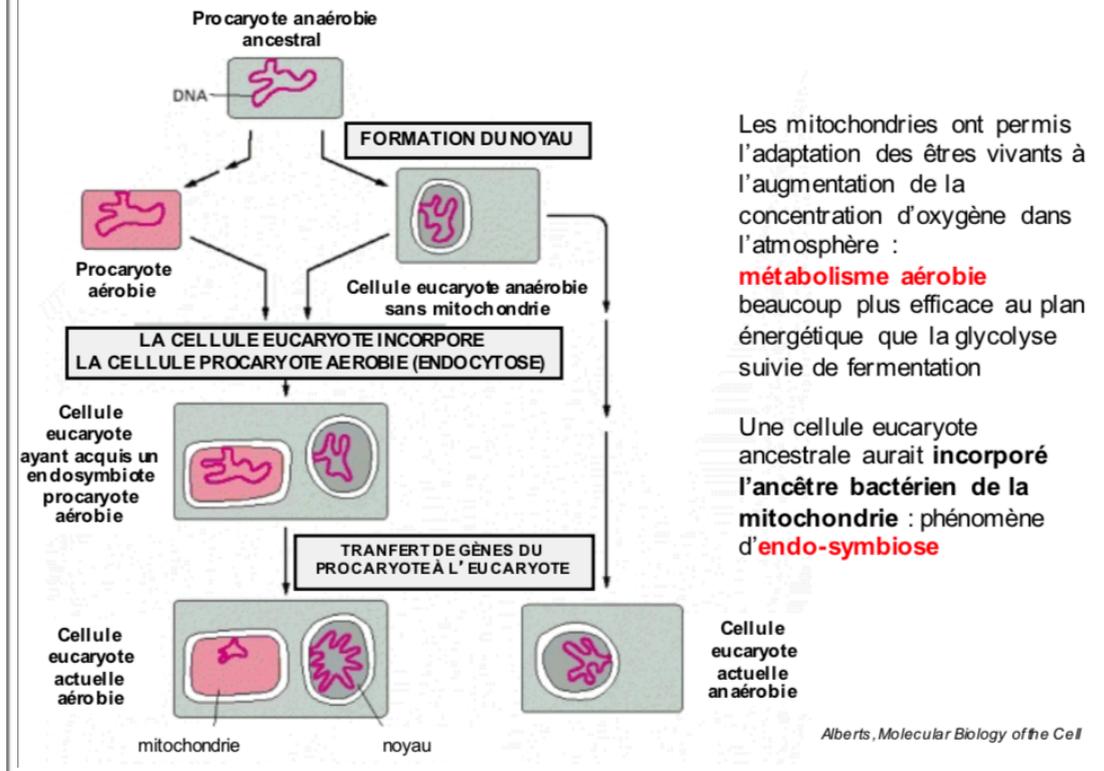
Dans le tissu brun (très développé chez les mammifères hibernants, mais présent chez l'homme, plus abondant chez le nouveau-né que l'adulte), le gradient de protons mitochondrial est utilisé pour produire de la chaleur grâce à une protéine découplante : UCP-1 (uncoupling protein 1) ou thermogénine, qui dissipe le gradient de H^+



B. Autre fonctions de mitochondries

- Synthèse des hormones stéroïdes, de certains phospholipides, d'acides aminés
- Rôle dans le contrôle de la concentration de calcium cytosolique:
Avec le réticulum endoplasmique, les mitochondries sont le principal réservoir de calcium
- Rôle dans l'apoptose
- Rôle dans la production de dérivés réactifs de l'oxygène et dans le vieillissement

Origine des mitochondries: la théorie endo-symbiotique

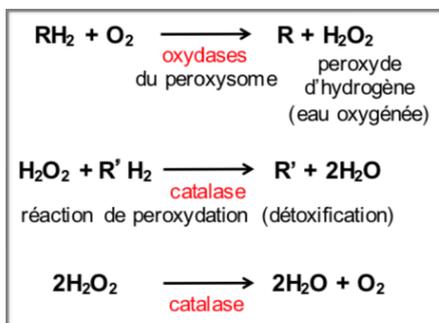
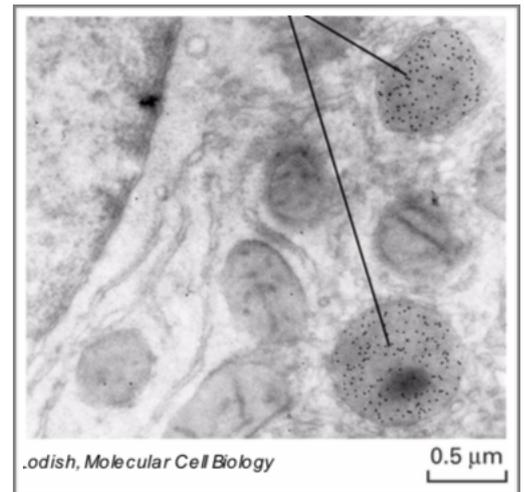


III. Les peroxysomes

Ce sont des organites utilisant l'oxygène. Ils sont présents dans toutes les cellules sauf les GR.

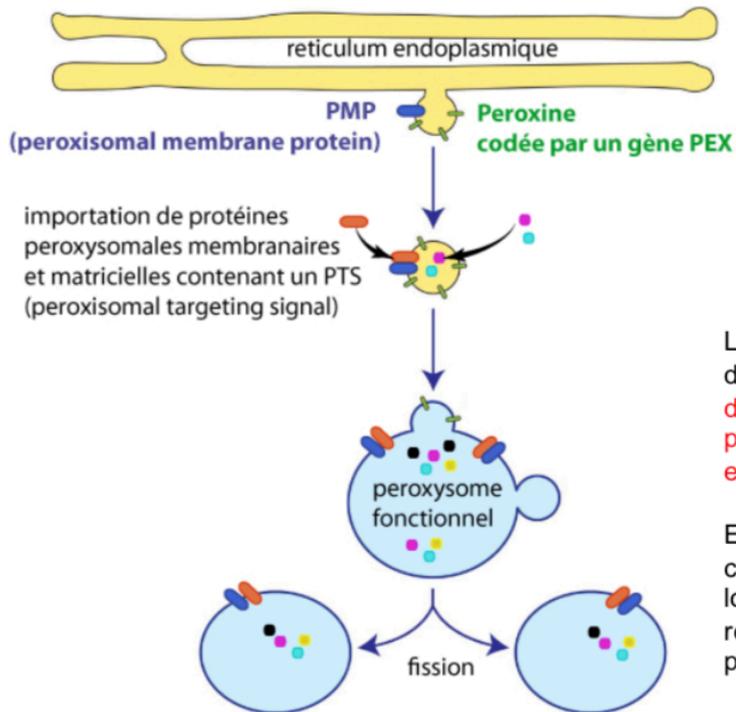
Leur nombre et taille diffèrent selon les types cellulaires et leur activité métabolique.

Ils sont entourés d'une seule membrane, ils n'ont pas leur génome propre et importent donc leur protéines du cytosol.



Les peroxysomes participent à plusieurs voies métabolique dont l'oxydation des AG à très longue chaine avec production de peroxyde d'hydrogène, mais pas de production d'ATP. Ils produisent des chaines grasses plus courtes utilisées dans la voie de la bêta-oxydation mitochondriale.

Biogenèse des peroxysomes



Les peroxysomes sont générés soit *de novo*, à partir du réticulum endoplasmique, soit par fission de peroxysomes pré-existants.

Les **maladies peroxysomales** sont des maladies rares liées à des **défauts de la biogenèse des peroxysomes** ou à des **déficits des enzymes peroxysomales**.

Elles induisent une surcharge cellulaire en acides gras à très longue chaîne avec un retentissement multi-tissulaire, en particulier neurologique