

LA MITOCHONDRIE

Marc Blondel

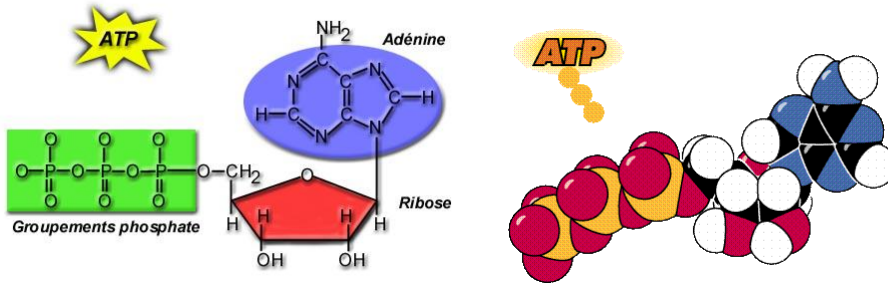
La mitochondrie : **plan**

- A. **Généralités**
- B. **Structure** : morphologie, ultrastructure et composition
- C. Principale source d'ATP cellulaire par mécanisme de la « **phosphorylation oxydative** »
- D. **Autres rôles** de la mitochondrie (synthèse hormones stéroïdes & cholestérol...)
- E. **Génome et assemblage** des mitochondries

A. Les mitochondries : **généralités**

- existent dans cellules eucaryotes, **sauf globules rouges** (« sacs à hémoglobine ») **pas** chez **bactéries** (cf. origine)
- ne font pas partie du SEM (= sont à l'écart du trafic vésiculaire)
- possèdent une **double membrane** (1 externe et 1 interne, chacune est 1 bicouche)
- **« centrale énergétique » de la cellule** :
 - principal lieu de **production d'ATP**
 - par le mécanisme de la **phosphorylation oxydative**
- également autres rôles cruciaux :
 - participation à **diverses synthèses** en coopération avec le RE (hormones stéroïdiennes, phospholipides, cholestérol)
 - **stockage** / relargage d'ions **Ca²⁺**
 - voie mitochondriale de la mort cellulaire programmée (**apoptose**)
- possèdent leur **propre génome**, mais la plupart de leurs protéines sont **codées par des gènes nucléaires** et sont donc **importées** depuis le **cytosol**

La mitochondrie, principal lieu de production de l'ATP,
une idée reçue sur l'ATP :



Molécule riche en énergie? **NON : l'ATP n'est pas riche en énergie (30 kJ.mol^{-1})**
 / énergie moyenne de liaison d'une liaison covalente : $\sim 400 \text{ kJ.mol}^{-1}$
 / énergie moyenne de liaison d'une liaison hydrogène : $\sim 10 \text{ kJ.mol}^{-1}$

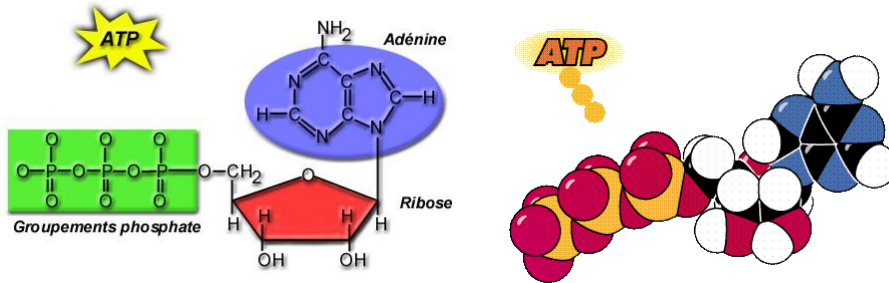
Les deux principaux intérêts de l'ATP :

- faible énergie : **ATP = petite monnaie permettant de « faire l'appoint »**
- **diffusible et de petite taille** : « riche en énergie échangeable »

si l'ATP était une molécule riche en énergie...



**La mitochondrie, principal lieu de production de l'ATP,
une idée reçue sur l'ATP :**



Molécule riche en énergie? **NON : l'ATP n'est pas riche en énergie (30 kJ.mol⁻¹)**
 / énergie de liaison d'une liaison covalente : ~ 400 kJ.mol⁻¹
 / énergie de liaison d'une liaison hydrogène : ~ 10 kJ.mol⁻¹

Les deux principaux intérêts de l'ATP :

- faible énergie : **ATP = petite monnaie permettant de « faire l'appoint »**
- **diffusible et de petite taille** : « riche en énergie échangeable »

**B. Mitochondries : morphologie, structure &
composition**

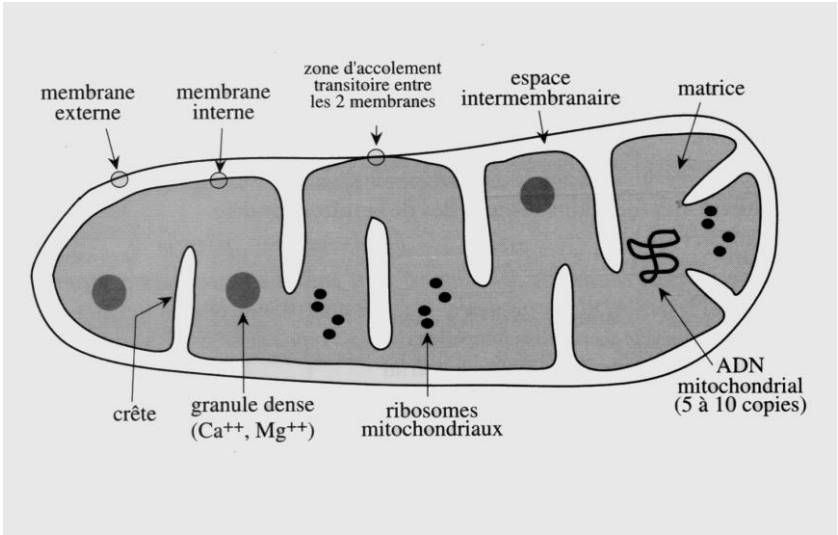
B1. Mitochondrie : **morphologie**

- **formes & mobilité variables** :
 - bâtonnets immobiles dans régions à fort besoins énergétiques
 - organites arrondis mobiles le long du cytosquelette
- **taille** de l'ordre du **micron** (~ bactéries)
- **nombre variable** :
 - en fonction de type et activité cellulaires
 - environ 1700 pour un hépatocyte humain
 - ensemble des mitochondries = **chondriome**
 - hépatocyte : chondriome occupe ~ 20% du volume cellulaire

B2. Mitochondrie : **ultrastructure**

- organe **COMPARTIMENTE** ⇒ indispensable à ses fonctions
- **deux membranes** (chacune étant une bicouche lipidique) :
 - membrane **externe**
 - membrane **interne** plissée, convolutive, avec nombreux replis (**crêtes**) augmentant très notablement sa surface
- ces 2 membranes délimitent **deux compartiments** :
 - **espace intermembranaire**, relativement étroit
 - **matrice** mitochondriale finement **granulaire** en ME où granules denses (Ca^{++} , Mg^{++}), ribosomes mt (mitoribos.) & ADN mt
- il existe des **zones d'accolement transitoire** entre membr. externe et interne (= sites d'importation de substances et protéines depuis cytosol vers mt)
- **compartimentation indispensable** au fonctionnement de la mitochondrie

Représentation schématique d'une mitochondrie



Mitochondries : **ultrastructure**



mitochondrie vue en ME

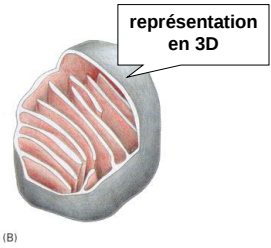
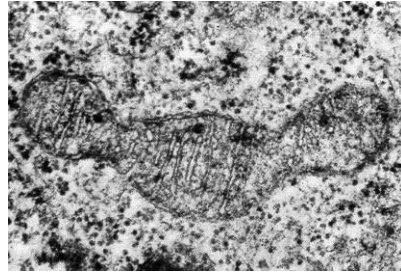


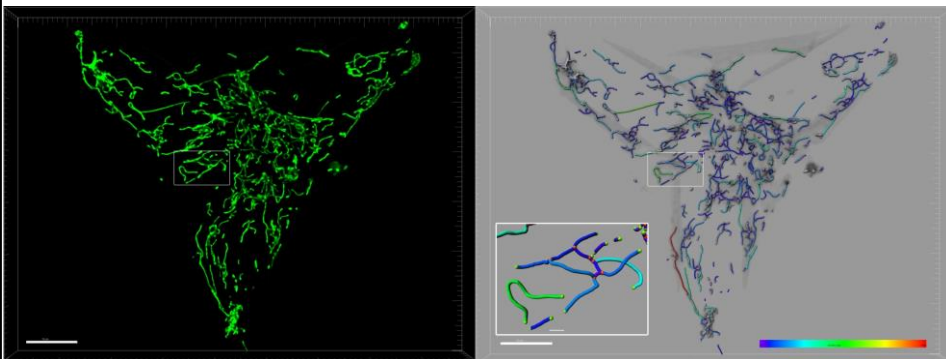
Schéma d'une cellule avec mitochondrie colorée

...en réalité une vision simplifiée (& partiel. fausse) des mitochondries...
qui passent leur temps à fusionner et à se fissionner...d'où une
morphologie très dynamique entre grain (*chondros*) et filament (*mitos*)



Étymologie mitochondrie : *mitos* = fil & *chondros* = grain

...vues de mitochondries avec les techniques modernes d'imagerie...



Mitochondries marquées avec un marqueur fluorescent et observées en
microscopie confocale (reconstruction en 3D) :
existence d'un véritable réseau mitochondrial avec coexistence des formes
« grain » et « fil »...

...suivi d'une mitochondrie isolée...

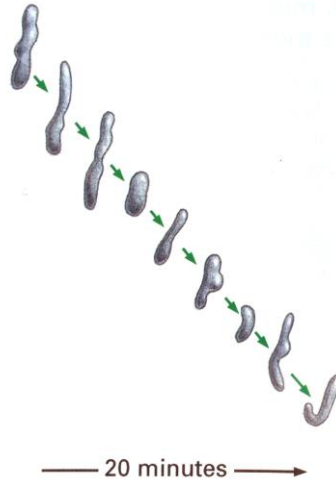
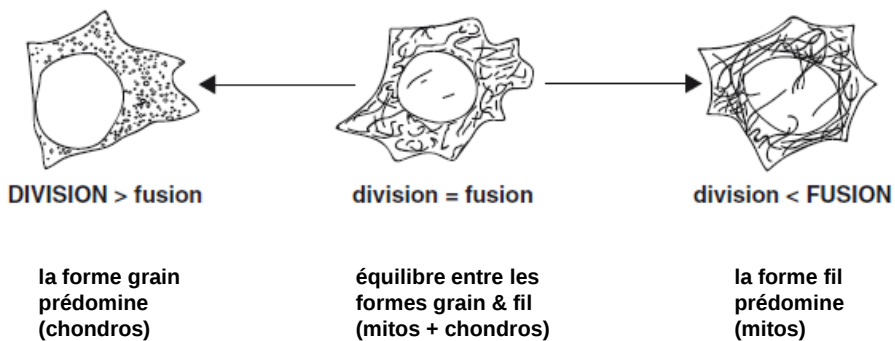


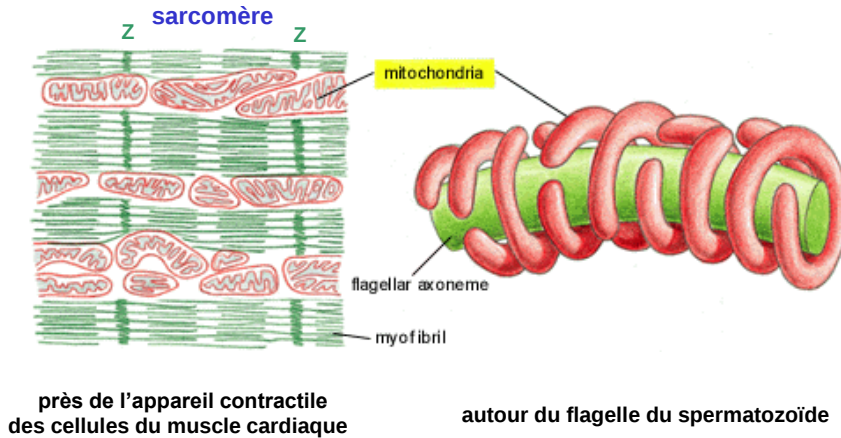
Figure 14-4 Plasticité mitochondriale.
On observe de rapides modifications de forme lorsqu'une mitochondrie isolée est suivie dans une cellule vivante.

La fusion et la fission sont indispensables au bon fonctionnement des mitochondries (pour leur rôle dans le métabolisme & l'apoptose),

mais aussi **pour leur vie** (création de nouvelles mitochondries) & **leur mort** (séparation et digestion par mitophagie des parties endommagées)



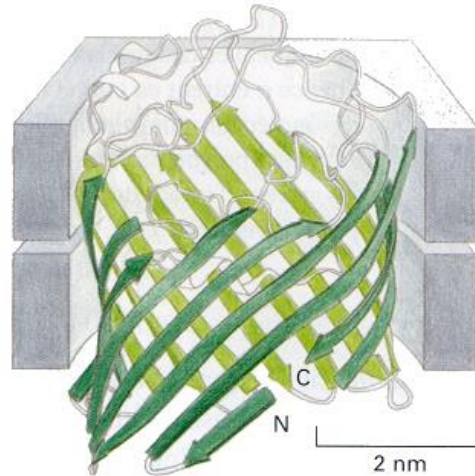
Localisation des mitochondries dans zones à forts besoins énergétiques en ATP



B3. Membrane externe : composition

- membrane d'enveloppe très perméable
- car présence abondante de porines :
 - protéines transmembranaires (à structure en feuillets β)
 - existant aussi chez les bactéries
 - = perméases formant des pores
 - transport passif d'ions et petites molécules ($PM < 10$ kDa) entre cytosol et espace intermembranaire
- présence de zones d'accolement au niveau des complexes d'import mitochondriaux TOM & TIM (voir plus loin) :
 - le complexe TOM (Translocation Outer Membrane)
 - le complexe TIM (Translocation Inner Membrane)
- mb externe en interaction avec cytosquelette (► permettant des mouvements dans le cytosol)

Structure 3D d'une porine (d'une mb bactérienne)



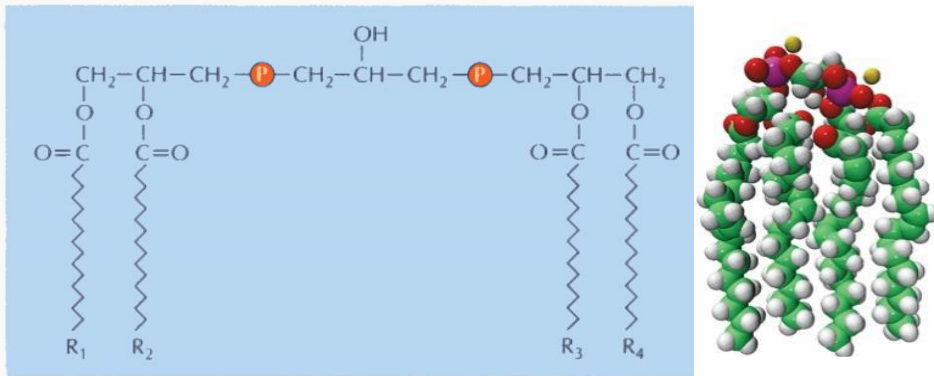
transport passif
d'ions
&
de petites molécules
(PM < 10 kDa)

16 feuillets β recourbés sur eux-mêmes ► pore Trans-Membranaire

B4. Membrane interne : composition

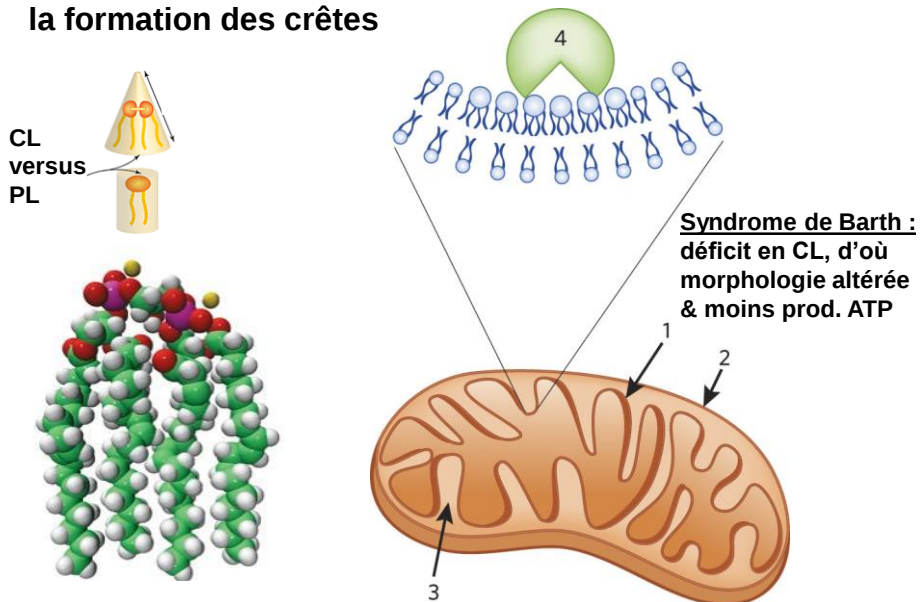
- membrane très riche en protéines (80% du poids sec)
siège de très nombreux transports actifs
- bicouche lipidique avec lipides particuliers : les cardiolipines (ou cardiolipides)
 - des diphosphatidylglycérol à 4 chaînes d'acides gras
 - seraient responsables d'une imperméabilité particulière & aussi
permettraient la courbure nécessaire pour former les crêtes

Cardiolipines de la membrane interne : structure



des diphosphatidylglycérol à 4 chaînes d'acides gras = **phospholipides «doubles»**

Grâce à leur forme conique (du fait de l'existence de 4 chaînes carbonées), les cardiolipines permettent/aident la formation des crêtes



B4. Membrane interne : composition

- membrane très riche en protéines (80% du poids sec)
siège de très nombreux transports actifs
- bicouche lipidique avec lipides particuliers : les cardiolipines (ou cardiolipides)
 - des diphosphatidylglycérol à 4 chaînes d'acides gras
 - seraient responsables d'une imperméabilité particulière & aussi permettraient la courbure nécessaire pour former les crêtes
- siège de perméases pour échanges entre espace intermembranaire & matrice
 - symports métabolites/H⁺ (pyruvate/H⁺, acides gras/H⁺, phosphate/H⁺)
 - antiport ADP/ATP
- siège des complexes enzymatiques de la phosphorylation oxydative
 - quatre complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire (I, II, III & IV)
 - complexe enzymatique de l' ATP synthase (= complexe V)
- présence aussi de :
 - protéines de découplage UCP (Uncoupling Protein)
 - protéines des zones d'accolement (TIM/TOM)
 - cytochromes P450
 - canaux ioniques (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺)

B5. Matrice mitochondriale : composition

- très riche en enzymes du métabolisme, intervenant dans :
 - β-oxydation des acides gras (hélice de Lynen) ► acétyl-CoA
 - transformation du pyruvate issu de la glycolyse ► acétyl-CoA par complexe multi-enzymatique de la pyruvate déshydrogénase
 - acétyl-CoA dans cycle de Krebs (oxydation de l'acétyl-CoA)
- contient aussi des acides nucléiques :
 - génome mitochondrial = ADN mitochondrial (ADNmt)
 - tous les éléments pour synthèse protéique ARNm, ARNt, ARNr
 - les 2 ARNr (ARNr) mitochond. forment des mitoribosomes plus petits que les ribosomes cytosoliques
- granules denses (Ca²⁺, Mg²⁺)

C. Mitochondrie et **production d'ATP** par **phosphorylation oxydative (OXPHOS)**

le métabolisme mitochondrial (OXPHOS) : très lent mais très efficace/rentable...

un métabolisme très efficace : rendement aux alentours de 35-40%
(par rapport à 10-15% pour un moteur thermique classique...)

l'énergie restante (« gaspillée ») est dissipée sous forme de chaleur,
(comme pour un moteur thermique)

si découplage de ce métabolisme, le rendement chute, d'où production de chaleur (hibernation, molécules découplantes pour régimes)

métabolisme très rentable, mais très lent (nombreuses étapes) / glycolyse anaérobie (peu d'étapes ⇒ très peu rentable mais très rapide) : la glycolyse est :

- utilisée en cas d'activité physique intense (acide lactique : crampes...)
- utilisée préférentiellement par bcp de cellules cancéreuses (effet Warburg)

métabolisme mitochondrial versus métabolisme glycolytique..



métabolisme mitochondrial $\approx$
véhicule pour eco-marathon :
➤ > 3000 km / 1 litre d'essence
➤ ... à 25 km/h maximum...
lent mais très efficace/rentable :
 ~ 36 mol. ATP/mol. glucose

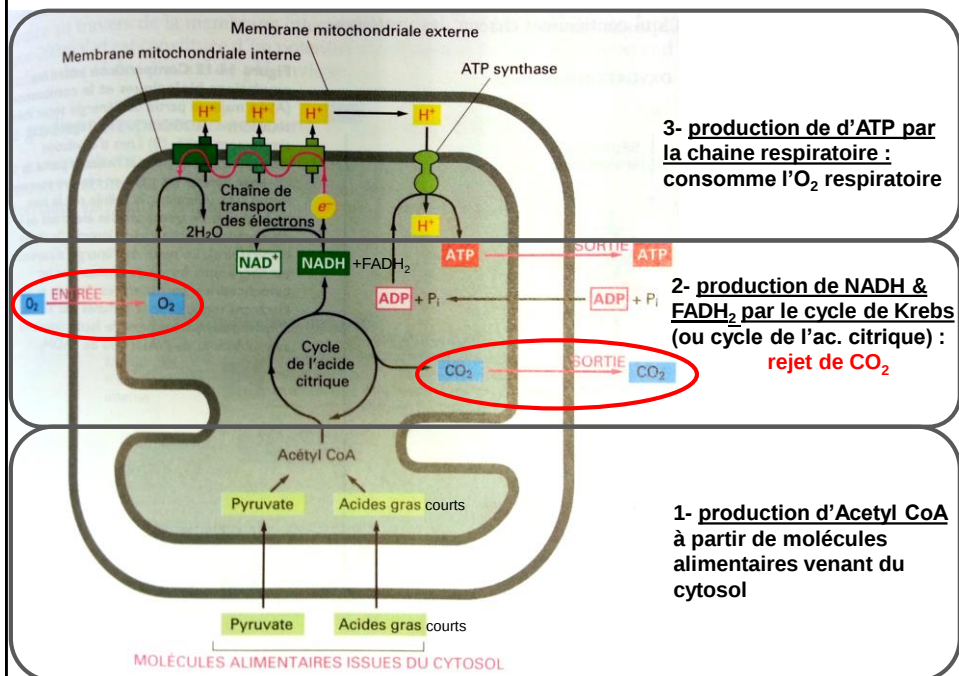
métabolisme glycolytique $\approx$
formule 1 :
➤ rendement désastreux
➤ ... > 300 km/h...
très rapide mais peu rentable :
 ~ 2 mol. ATP/mol. glucose



C1. Phosphorylation oxydative : généralités

- production ATP = principale fonction mitochondriale
- mt = **centrale énergétique** de la cellule eucaryote
- mt = siège de la **respiration cellulaire** (utilisation O_2 , production CO_2)
- mécanisme = **phosphorylation oxydative** :
 - **production ATP par addition groupe phosphate à ADP**
 - **avec consommation d' O_2 et rejet de CO_2**
- nombreuses étapes successives ($\Rightarrow$ métabolisme lent mais rentable/efficace)
- mise en jeu des complexes enzymatiques de la membrane mt interne

Les trois grandes étapes de la phosphorylation oxydative



C2. Etape 1 & 2 : production de NADH et FADH₂ dans matrice mitochondriale

1- pyruvate et acides gras courts du catabolisme cytoplasmique :

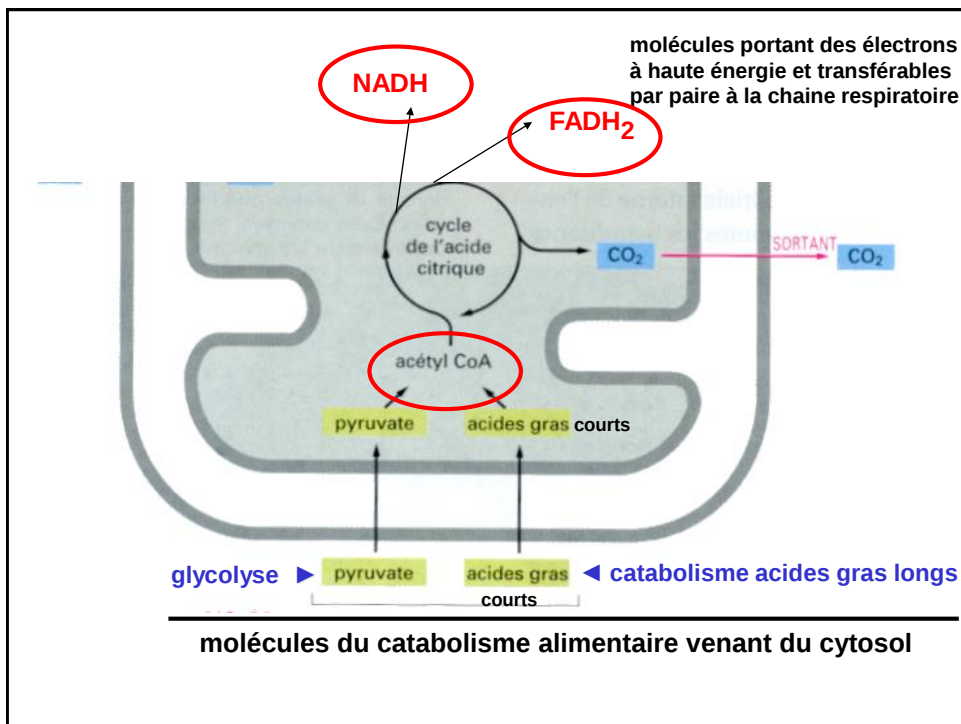
- passent mb mt externe par porines (transport passif)
- passent mb mt interne par symports avec H⁺ (transport actif)
- sont transformés en acétyl-CoA par enzymes présentes dans matrice mt (pyruvate déshydrogénase & enzymes de l'hélice de Lynen)

2- acétyl-CoA entre ensuite dans cycle de Krebs :

- Krebs = cycle des acides tricarboxyliques = cycle ac. citrique
- où formation de :
 - NADH (nicotinamide-adenine-dinucleotide réduit)
 - FADH₂ (flavine-adenine-dinucleotide réduit)
- avec production de CO₂ (c'est la source de CO₂ expiré lors de la respir.)

NADH et FADH₂ (molécules très réduites) :

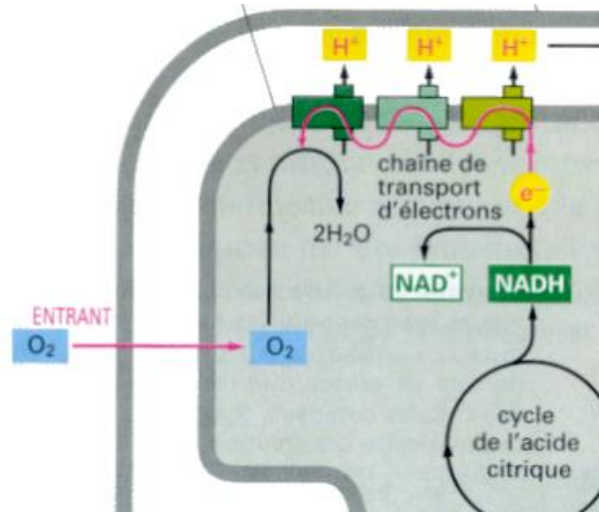
- portent des « électrons à haute énergie »
- transférables par paires
- méca : $\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{H}^+ + 2 \text{e}^-$
- électrons entrent dans chaîne respiratoire = chaîne de transport d'électr.



C3. La chaîne respiratoire (1)

- chaîne de **quatre complexes protéiques** (I, II, III, IV) **de la membrane mt interne** :
 - transporteurs d'électrons
 - dont trois (I, III, IV) sont aussi translocateurs de protons (II uniquement électron)
- les **électrons** sont **reçus (par paire) du NADH ou du FADH₂** transportés le long de la chaîne respiratoire et **finalement** transférés à l'**oxygène** d'où création gradient H⁺
- transport par étapes énergétiquement favorables avec diminution progressive de l'énergie des électrons (pour minimiser pertes sous forme de chaleur, d'où le bon rendement)
- transfert d'électrons : suite d'oxydo-réductions
- **rappel** : **réduction** = gain d'électron ; **oxydation** = perte d'électron (lors de l'oxydo-réduction : le réducteur perd électron = est oxydé, alors que l'oxydant gagne électron = est réduit)
- **ces 4 complexes enzymatiques** sont **gros, multi-protéiques et transmembranaires** renfermant des ions métalliques (fer avec ses états Fe²⁺/Fe³⁺, **cuivre**, **centres fer/soufre**) avec petites molécules « relais » mobiles entre les complexes

Chaîne respiratoire : schéma d'ensemble (électrons reçus de NADH)



C3. La chaîne respiratoire (2)

- **complexe I** : complexe **NADH-déshydrogénase**
porte d'entrée des électrons portés par NADH
 protéine **fer-soufre** capable d'oxyder le NADH et de prendre en charge les électrons & les transférer à ubiquinone
 = ubiquinone réductase
- **complexe II** : complexe **succinate-déshydrogénase**
porte d'entrée des électrons portés par $FADH_2$
 protéine **fer-soufre** capable d'oxyder le $FADH_2$ & réduire ubiquinone
 = ubiquinone réductase (comme complexe I)
- **coenzyme Q** : transport des e^- de complexes I (ou II) à III
molécule relais située dans épaisseur mb interne
 = ubiquinone (sa forme réduite = ubiquinol)
CI & CII = ubiquinone-réductase

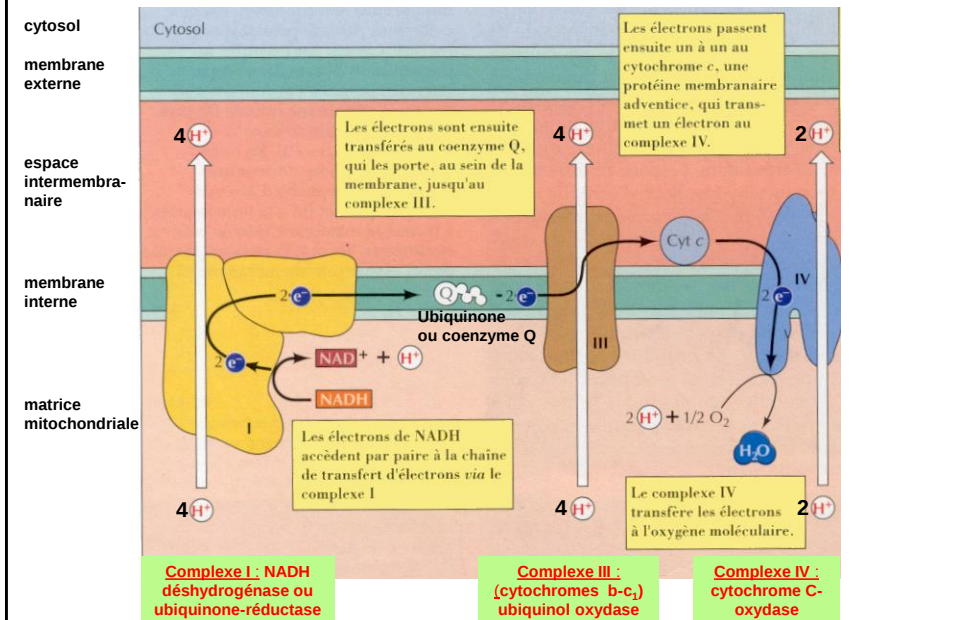
C3. La chaîne respiratoire (3)

- **complexe III** : complexe contenant des **cytochromes b-c1**
 - = ubiquinol – oxydase
 - = cytochrome C - réductase
- **cytochrome C** : **molécule relais** amenant électrons du complexe III au IV
 - petite protéine **périphérique** de la **mb interne**
 - protéine (colorée) à **groupement hème** où **Fe⁺⁺/Fe⁺⁺⁺** (r/o)
- **complexe IV** : complexe **cytochrome C-oxydase**
 - renferme les **cytochromes a et a3**
 - contient du **cuivre et du fer**
 - capable d'oxyder le cytochrome C
 - capable de réduire O₂, l'accepteur final d'e- de la chaîne, en H₂O
($\frac{1}{2} \text{O}_2 + 2 \text{e}^- + 2 \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}$)

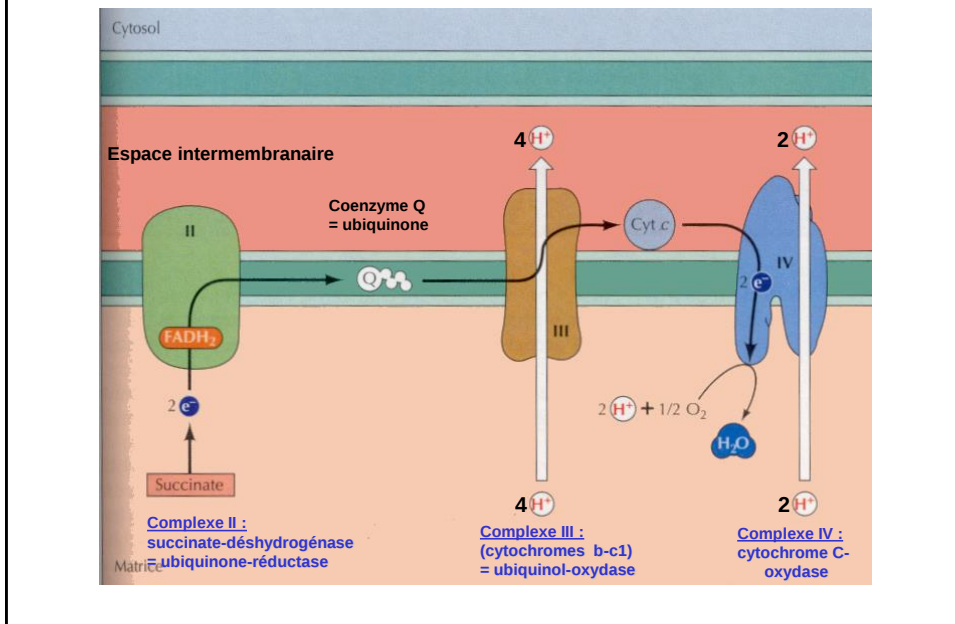
C3. La chaîne respiratoire (4)

- les complexes **I, III et IV** sont **aussi translocateurs de protons** :
 - transport de protons à travers mb mt interne
 - depuis la **matrice** mt vers l'**espace intermembranaire**
 - utilisation de l'énergie perdue par électrons à chaque étape
- les complexes **I et III expulsent chacun 4 H⁺ mais IV seulement 2 H⁺** :
 - > transfert de 2 e⁻ du **NADH** conduit à **10** protons expulsés
 - > transfert de 2 e⁻ de **FADH2** donne **6** protons expulsés (compl. Il n'expulse pas de H⁺)
- ► **gradient de protons (gradient de pH) entre 2 faces mb interne** :
 - conc. H⁺ matrice ~ 10 fois inférieure à conc. espace intermb.
 - **pH matrice** ~ 8 alors que pH espace intermb ~ 7
- **gradient de protons ► différence de potentiel entre 2 faces mb interne** :
 - avec **côté matriciel négatif** et **côté espace intermb positif**
 - car protons sont des ions positifs
 - gradient de protons = **gradient électrochimique**

Chaîne respiratoire : transfert des électrons venant de NADH

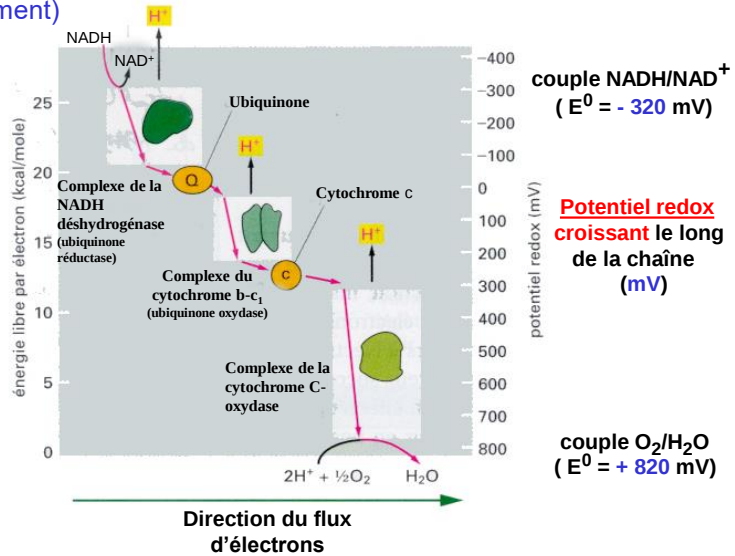


Chaîne respiratoire : transfert des électrons venant de FADH_2

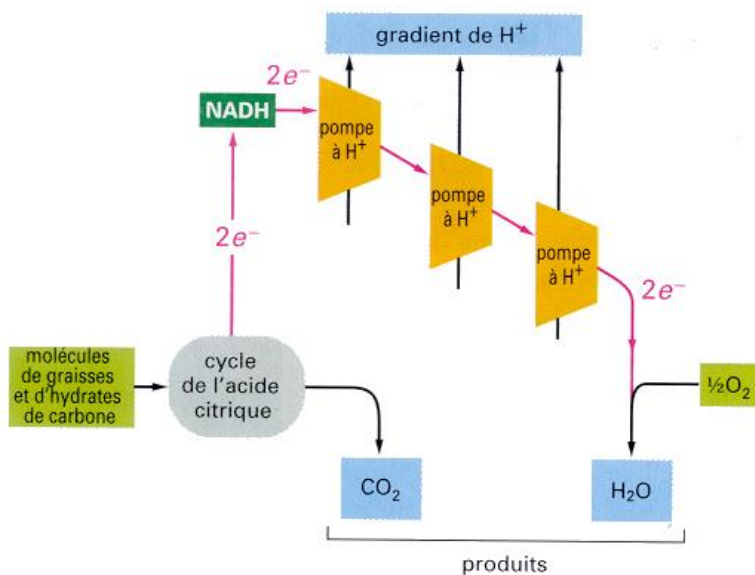


Chaîne respiratoire : transfert spontané unidirectionnel des électrons avec perte d'énergie progressive utilisée pour la translocation des protons (d'où bon rendement)

Diminution de l'énergie libre par électron (kcal/mole)



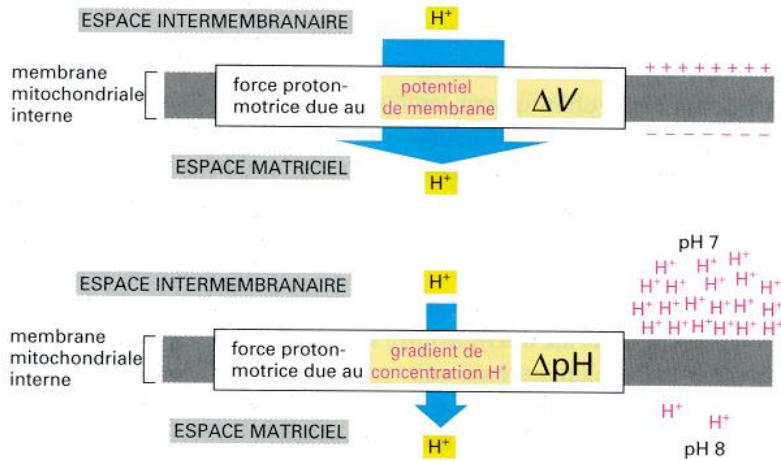
Mitochondrie et respiration cellulaire



Gradient de protons produit = gradient électrochimique

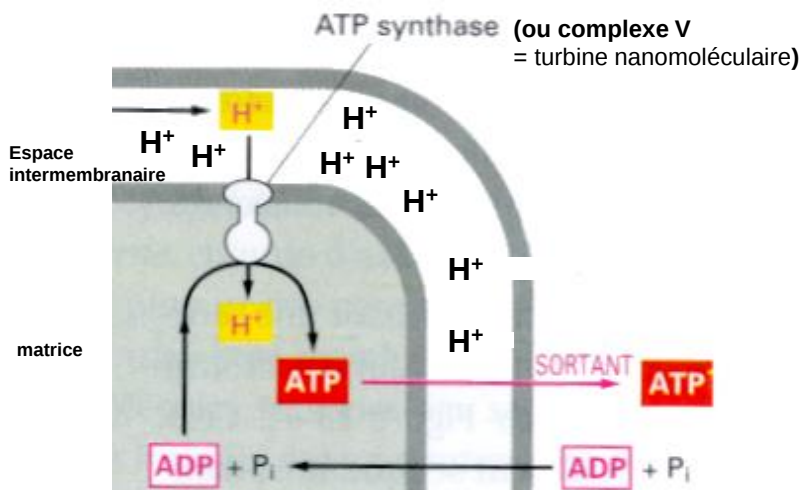
le mouvement de H^+ a deux conséquences majeures :

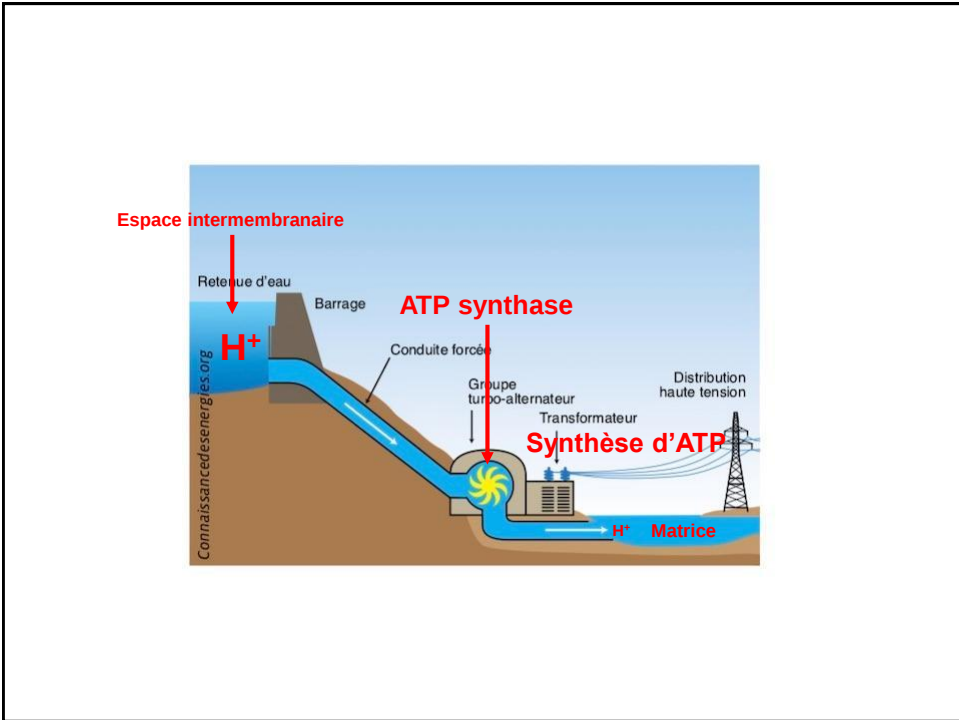
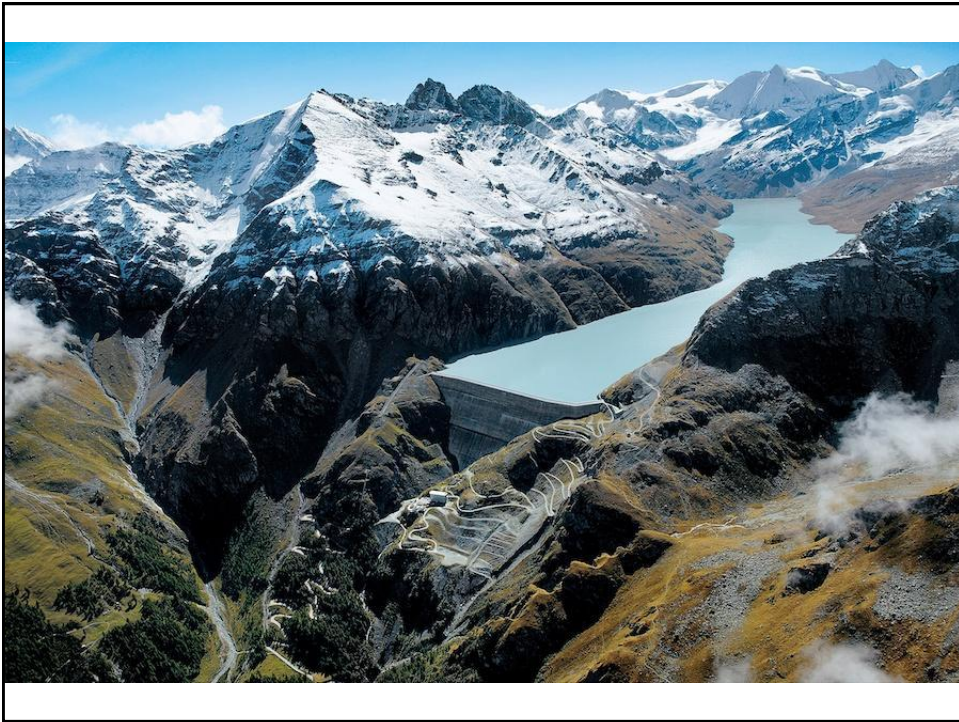
- gradient de voltage
- gradient de pH



les deux gradients activent le retour des H^+ vers la matrice

Phosphorylation oxydative : exploitation du gradient de protons par l'ATP synthase > synthèse ATP





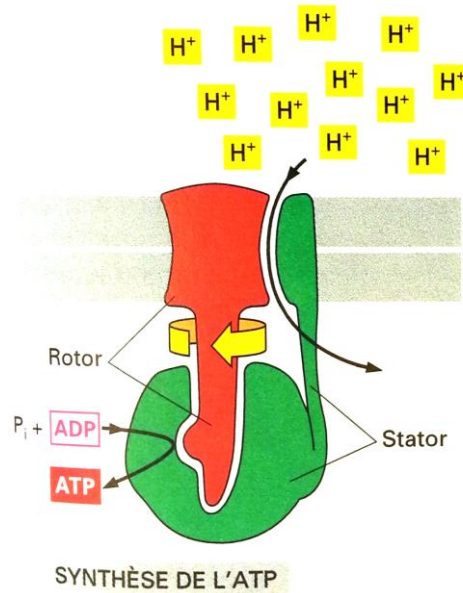
C4. Exploitation du gradient de protons : **synthèse d'ATP**

- le gradient électrochimique de protons à travers mb interne représente une source d'énergie
- le complexe enzymatique de l'**ATP-synthase (ou complexe V)** utilise cette énergie pour produire de l'ATP dans la matrice mitochondriale par addition d'un groupement phosphate à l'ADP
- un tel mécanisme a été appelé « couplage chimiosmotique »
- ATP synthase = volumineux complexe multiprot. de la membrane mt interne :
 - à travers lequel les protons refluent vers la matrice mt
 - en y provoquant la synthèse d'ATP
- la synthèse d'une molécule d'ATP nécessite le reflux de **3 protons H⁺**
- ► le transfert de **2 électrons venant de NADH** le long de la chaîne respiratoire (qui expulse 10 protons) aboutit donc finalement à la synthèse de 3 molécules d'ATP (FADH₂ ⇒ 6 protons ⇒ 2 ATP)

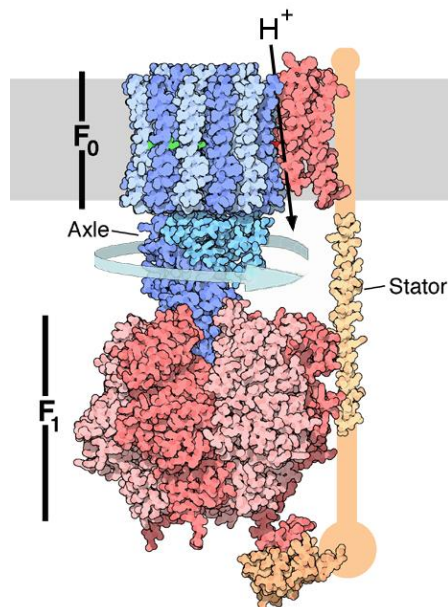
ATP synthase : **structure et fonctionnement**

- **ATP synthase** = turbine moléculaire (ou moteur nano-moléculaire)
- structure :
 - une volumineuse « **tête** », baignant dans la matrice mt rattachée par une partie fixe dans la membrane (ensemble = stator) formant avec une tige mobile (rotor) un canal transmembranaire à travers lequel passent les protons
- fonctionnement :
 - passage protons dans canal ► rotation de la tige (**rotor**)
 - ► mouvement (rotation) de la tige à l'intérieur de la tête
 - ► modification conformationnelle de la tête
 - ► qui va permettre la synthèse d'une molécule d'ATP (**tête = stator** = porteur du **site actif** matriciel de **synthèse**)
- **ATP synthase** = système de conversion d'énergie
 - énergie électrochimique des protons
 - transformée en énergie mécanique (rotation)
 - elle-même transformée en énergie chimique (ATP)
 - **ATP** = énergie diffusible, exploitable partout par la cellule (dans la mitochondrie ou ailleurs)

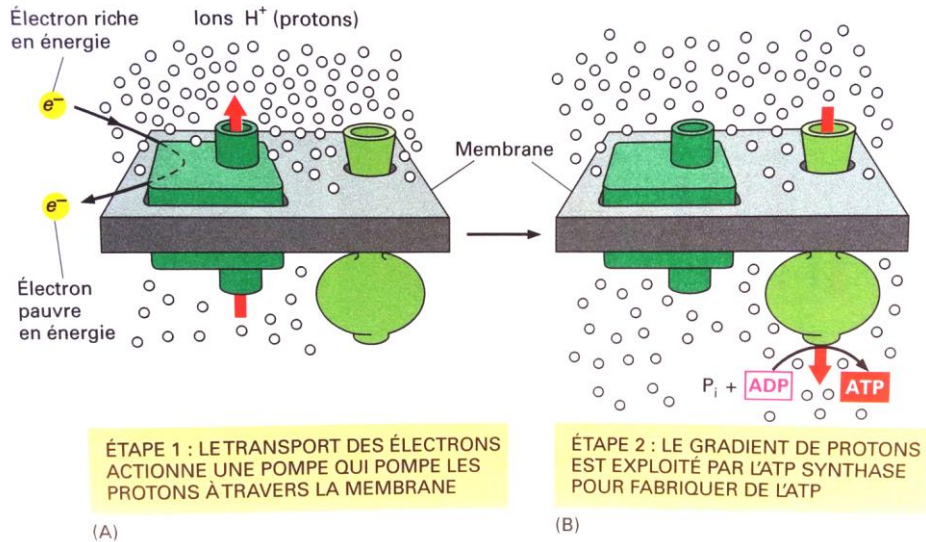
ATP synthase : structure et fonctionnement



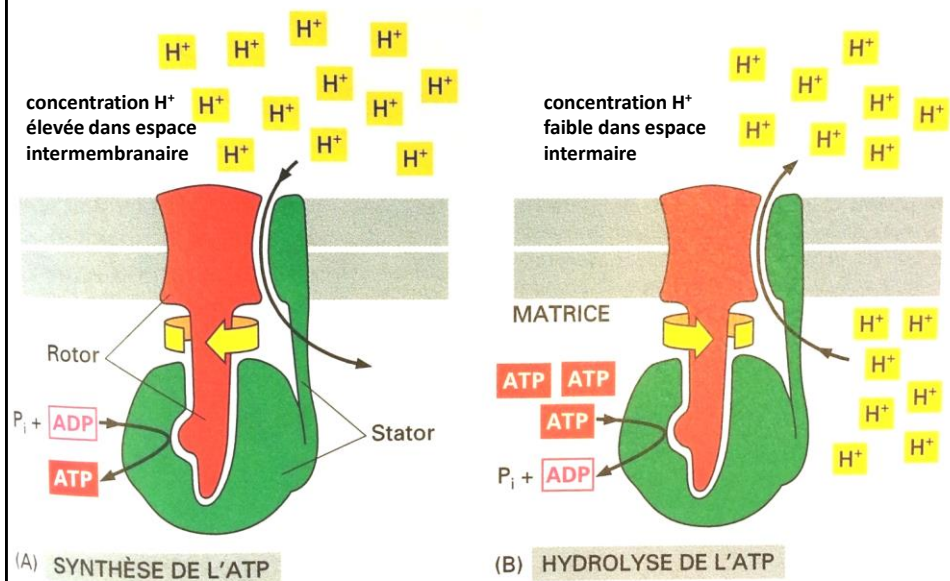
L'ATP synthase : un moteur nano-moléculaire



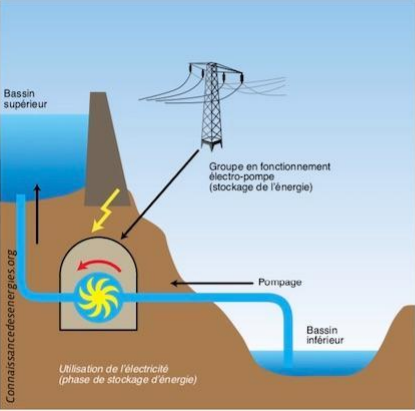
ATP synthase : un système de conversion d'énergie



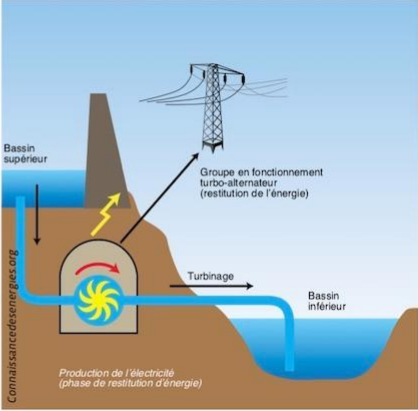
L'ATP synthase peut aussi brûler de l'ATP...



Mode réverse (consommation d'énergie/d'ATP)

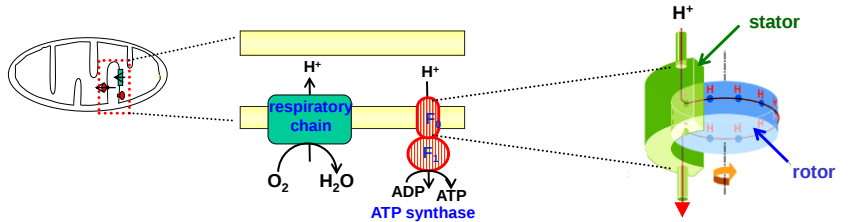


Mode normal (production d'énergie/d'ATP)



vidéo

Résumé intermédiaire



mitochondrie =
centrale énergétique de
la cellule
(prod. ATP par OXPHOS)

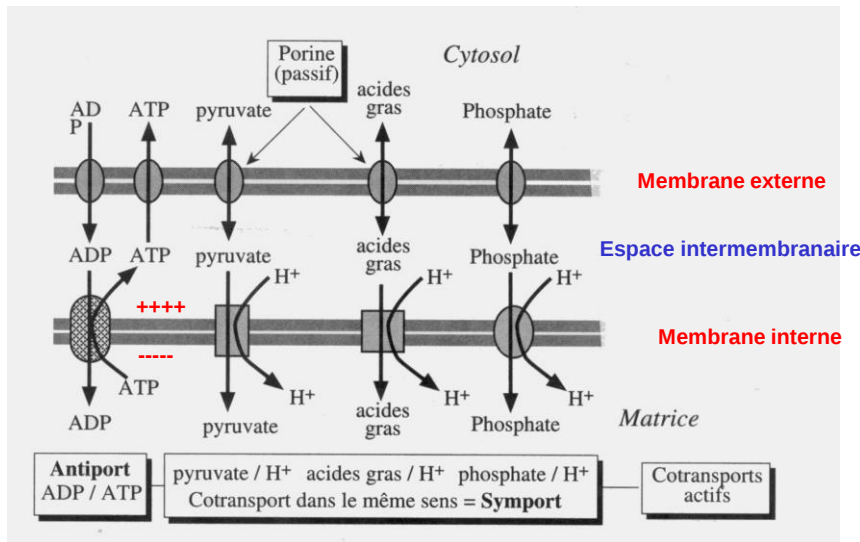
reduction O_2 en H_2O :
création d'un gradient de H^+
utilisé par l'ATP synthase
pour prod. ATP à partir ADP

ATP synthase =
Moteur nanomoléculaire,
essence = gradient de H^+

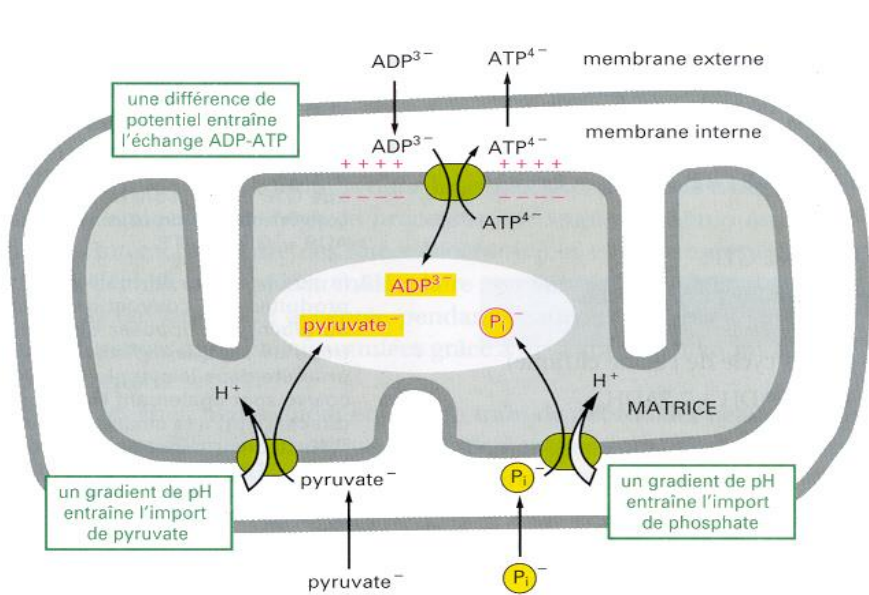
C5. Exploitation du gradient de protons : **transports couplés** à travers mb mt interne

- gradient de protons ne sert pas seulement à la synthèse d'ATP
- le gradient électrochimique des protons permet aussi des **transports actifs** par des **perméases** de la mb mt interne
- des **perméases** assurent l'importation active (dans la matrice) de **métabolites** par co-transport avec des ions H^+ :
 - symport pyruvate / H^+
 - symport acides gras / H^+
 - symport phosphate / H^+
- alors que la différence de potentiel due au gradient électrochimique entraîne l'antiport ADP/ATP
(où entrée d'ADP portant 3 charges négatives et sortie d'ATP qui porte 4 charges négatives)

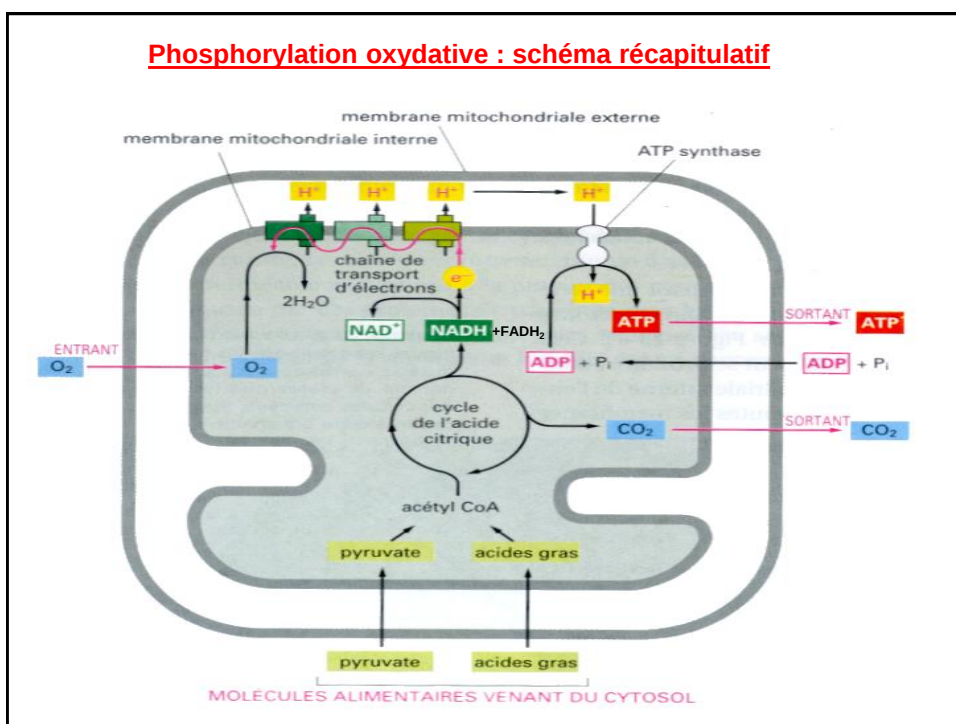
Gradient de protons et co-transports actifs à travers la mb mt interne



Gradient de protons et co-transports actifs à travers la mb mt interne



Phosphorylation oxydative : schéma récapitulatif



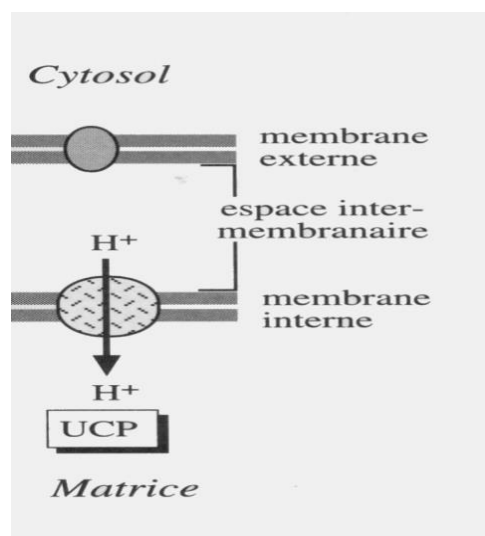
C6. Découplage entre respiration et synthèse d'ATP

- dans cellules adipeuses brunes (« **graisse brune** »)
- volumineuses mitochondries possédant des protéines particulières formant des canaux à protons très efficaces au niveau membrane interne
- protéines dites **UCP** = **Un**Coupling **P**roteins
- car permettent retour des protons expulsés par chaîne respiratoire sans passer par l'ATP synthase
- ► bcp moins de synthèse d'ATP et dissipation de l'essentiel de l'énergie du gradient de protons sous forme de chaleur (rendement OXPHOS chute)
- ► UCP du tissu adipeux brun = « thermogénine »
- tissu adipeux brun abondant chez :
 - animaux en hibernation (pas gros besoin ATP mais besoin chaleur)
 - nourrissons (zones potelées : besoin de chaleur après naissance)



Thermogénine du tissu adipeux brun :

un canal à protons très efficace de la mb mt interne



D. Autres rôles de la mitochondrie

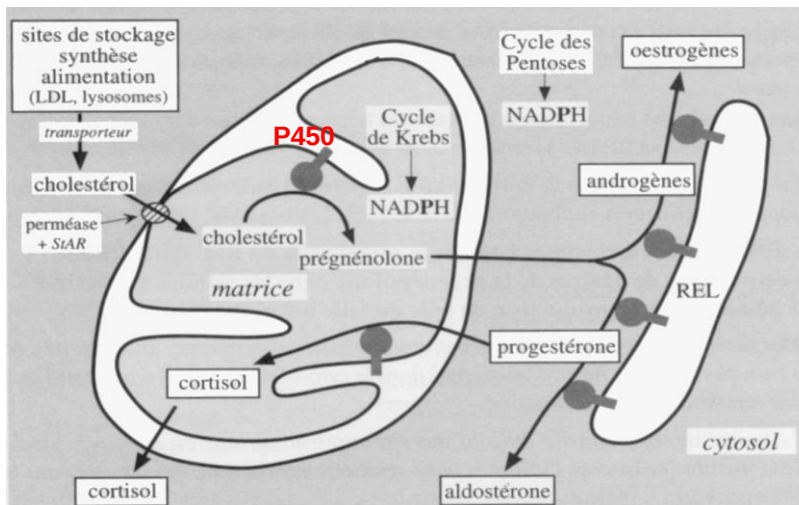
Autres rôles de la mitochondrie

- participation à synthèse des hormones stéroïdiennes (coopération avec REL)
 - hydroxylation du cholestérol en prégnénolone (intermédiaire synthèse hormones) dans matrice mt
 - par une cytochrome P450, enzyme mb interne dont le site actif baigne dans matrice (famille d'hémoprotéines : enzyme ayant un hème comme cofacteur)
- participation à synthèse des phospholipides (coopération avec REL)
- participation à synthèse du cholestérol (coop. avec REL et peroxysomes)
HMG-CoA réductase : - enzyme-clé de la biosynthèse du cholestérol dans foie localisée au niveau mb mt interne (+ mb RE)
 - cible de médicaments hypocholestérolémiants (statines)
- contrôle (stockage, relargage) de la concentration cytosolique en Ca²⁺
- voie intrinsèque (mitochondriale) de la mort cellulaire programmée (apoptose)

Mitochondrie et métabolisme lipidique

- participation à la biosynthèse du cholestérol, avec cytosol, réticulum endoplasmique lisse REL (++++) et peroxysomes
- coopère avec REL pour biosynthèse des phospholipides membranaires (mt : décarboxylation de la PS en PE)
- **participe avec le REL à la synthèse des hormones stéroïdes (testostérone, progestérone..)** :
 - dans **cellules endocrines spécialisées** (testicule, ovaire, glandes surrénales)
 - **à partir du cholestérol (Chol)**
 - le Chol pénètre dans matrice par perméase située au niveau zones d'accolement entre mb mt externe et mb mt interne
 - **Chol y est hydroxylé en prégnénolone par une cytochrome P450** (famille d'hémoprotéines à fer dont site actif baigne dans matrice)
 - **prégnénolone sort et gagne le REL où il sert de base à synthèse** par d'autres P450 des **diverses hormones stéroïdes (selon type cellulaire)**
- synthétise les cardiolipines de sa mb interne (à partir de lipides importés)

Mitochondrie et synthèse des hormones stéroïdes



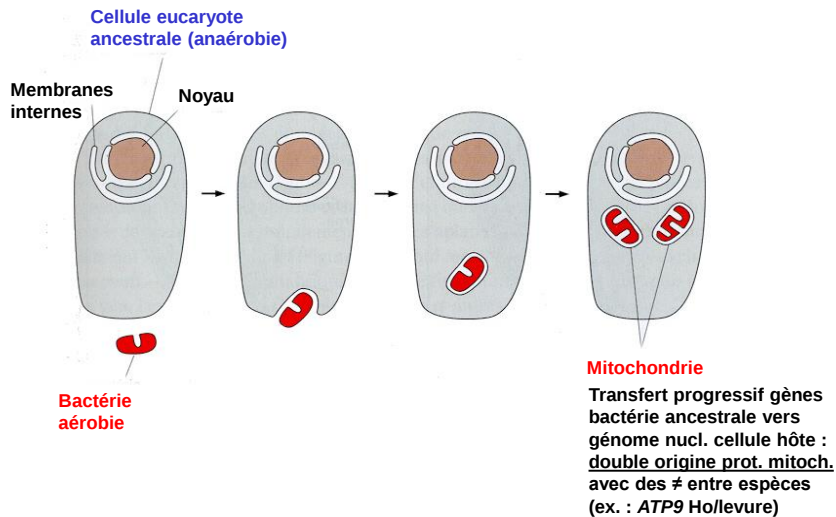
hydroxylation du **cholestérol en prégnénolone** par **cytochrome P450**
cl. : la mitochondrie coopère avec le REL pour synthèse des ≠ hormones stéroïdes

E. Génome et assemblage des mitochondries

E1. Le génome mitochondrial humain (1)

- la mitochondrie a un génome propre, séparé & distinct de l'ADN nucléaire
- ADN mitochondrial (ADNmt) est clairement différent de l'ADN nucléaire :
 - molécule circulaire de petite taille (double brin, 16.569 pb chez Ho)
 - plusieurs copies (5 à 10) par mitochondrie
 - il n'y a pas d'histone
 - il n'y a pas d'introns (génome « compacté »)
 - code génétique mt est différent du code « universel » nucléaire eucaryote
- un tel génome mt est en faveur théorie endosymbiotique de l'origine des mt : bactérie aérobie incorporée dans cellule eucaryote ancestrale
- ► les mitochondries auraient évolué à partir de bactéries endosymbiotiques :
 - la majeure partie de leurs gènes a migré dans le noyau de la cellule hôte,
 - seuls ceux codant des protéines impossibles à importer dans la mitochondrie seraient restés dans le génome mitochondrial

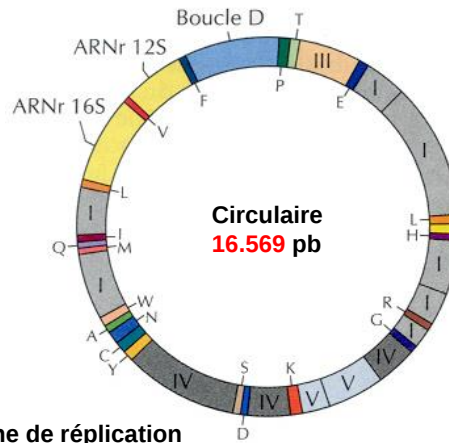
Origine « **endosymbiotique** » des mitochondries



E1. Le génome mitochondrial humain (2)

- **organisation :**
 - il contient une origine de réplication (boucle D)
 - **il code**
 - 2 ARNr mt (16S et 12S pour mitoribosomes)
 - 22 ARNt mt
 - 13 protéines mt (certaines sous-unités chaîne resp., mais aucun complexe resp. entier)
 - soit **37 gènes** au total (2 + 22 + 13)
- donc **génome très « insuffisant » pour autonomie de la mt :**
 - la plupart des protéines mt (>1000/1500) sont codées par l'ADN nucléaire, synthétisées dans cytosol puis importées dans mt (TOM/TIM)
 - ex. : ADN et ARN polymérases, la plupart des protéines mt, y compris la majorité des sous-unités de la chaîne respiratoire...
- d'où **deux origines pour les maladies congénitales mitochondriales :**
 - anomalie (mutation) de l' **ADN mt** même
ex. : neuropathie optique congénitale de Leber (NOCL)
 - mutation d'un **gène nucléaire** codant une protéine mt
ex. : maladies métaboliques par déficit enzymes cycle de Krebs
- ces maladies sont essentiellement **neuromusculaires** (car neurones et muscles ont besoin de beaucoup d'énergie pour fonctionner)

Génome mitochondrial humain



- boucle D = origine de réplication
- gènes des 2 ARNr (ribosomiaux) 16S & 12S (pour assemblage du mitoribosome)
- 13 séquences codant des protéines mt (complexes I, III, IV et ATP synthase=V)
- gènes des 22 ARNt (transfert) (désignés par la lettre de l'acide aminé correspondant)
- un seul transcrit (ARNm) polycistronique dans lequel la plupart des séquences codantes sont séparées par des ARNt dont la maturation permet de libérer des ARNm monocistroniques

Exemples de différences entre code génétique universel & code mt humain

Codon	Code universel	Code mitochondrial humain
UGA	STOP	Trp
AGA	Arg	STOP
AGG	Arg	STOP
AUA	Ile	Mét

E1. Le génome mitochondrial humain (4)

- chez l'Homme, le génome mitochondrial est transmis par la mère :
 - car les mt de l'œuf fécondé proviennent de l'ovule (taille >> taille spzoïde)
 - ► hérédité à transmission monoparentale qualifiée de non-mendélienne dite « cytoplasmique »
- ► les maladies congénitales liées à des mutations du génome mitoch. sont transmises par la mère (à de rarissimes exceptions près)
- ces maladies sont cependant de gravité très variable à cause d'un « mosaïcisme génétique » :
 - comme mt se répartissent au hasard lors division cellulaire
 - toutes cellules (y compris ovule) contiennent généralement à la fois des ADNmt mutés et des ADNmt normaux (hétéroplasmie)
 - le pourcentage d'hétéroplasmie définit la gravité de la maladie : effet de seuil (ex. syndrome NARP quand >70% ADNmt mutés)

E2. Assemblage des mt et importation de protéines (1)

- la très grande majorité des protéines mt (>1000/1500) sont codées par le génome nucléaire et donc synthétisées par des ribosomes libres du cytosol : elles doivent donc être importées dans la mt sous forme de chaîne polypeptidique complète (prot. matricielles & prot. membranaires)
- l'importation des protéines matricielles est la mieux connue
- particularités de cette importation :
 - nécessité d'une séquence d'adressage mitochondrial
 - import post-traductionnel (différent du REG où co-traductionnel)
 - à travers 2 membranes (mb mt ext. puis mb mt int.)
 - protéine complète doit être maintenue dans conformation (au moins en partie) déployée permettant le passage
- cette importation comporte donc une série d'étapes successives

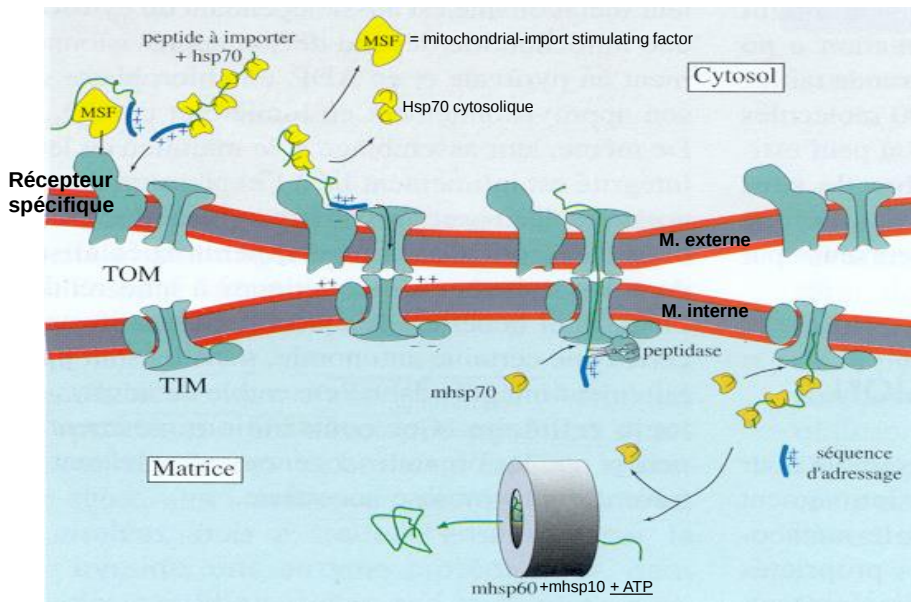
E2. Assemblage des mt et importation de protéines (2)

- caractéristiques de départ dans cytosol :
 - **séquence d'adressage** N-terminale clivable comportant des **aa basiques (chargés +)**
 - **protéine « déployée »** par protéine **chaperon** de type **Hsp70 cytosolique** qui **empêche repliement** de la protéine à importer dans mt
- séquence d'adressage reconnue par un complexe **récepteur spécifique** situé sur **mb externe** de la mt au niveau **zone d'accolement** transitoire (**éventuellement par intermédiaire** du facteur cytosolique **MSF** de rôle ≈ à SRP pour entrée dans REG) MSF = Mitochondrial-import **S**timulating **F**actor
- **insertion** de la protéine (sans Hsp70) **dans complexe TOM** un **canal de la mb mt externe** lumière TOM en regard lumière TIM (au niveau zone d'accolement)

E2. Assemblage des mt et importation de protéines (3)

- puis **passage à travers** complexe de translocation **TIM** de mb mt interne
- **force motrice de la translocation** :
 - attraction de la séquence d'adressage (chargée positivement) vers matrice sous effet **gradient électrique** de la mb mt int
 - protéine « tractée » par **protéines chaperons** de la matrice mt (requiert ATP ; idem BiP lors import dans REG)
- **à l'arrivée dans matrice** :
 - prise en charge par prot. chaperon **Hsp70 mt (mHsp70)** aide au passage (traction) maintient initialement la forme déployée
 - **clivage séquence d'adressage** par une peptidase
 - enfin, prise en charge par **chaperons mHsp60 et mHsp10** fonctionnant à l'état de gros complexes en forme de tonneau **où** repliement et acquisition structure **3D** (avec consommation d'ATP)

Mitochondrie : importation des protéines **matricielles**



E3. Formation et mort des mitochondries

- **formation** :

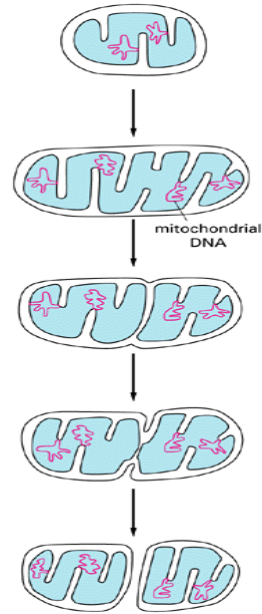
- pas fabrication *de novo*
- proviennent toujours de mitochondries pré-existantes
- par division/fission
- division sans synchronisation avec mitose cellulaire (étapes vie mito pas synchrones avec étapes cycle cellulaire)
- mais processus contrôlé pour conservation du nombre de mt
- nombre / cellule change selon besoins (muscle : x5 lors d'un effort)

- renouvellement permanent des constituants des mitochondries

- **destruction** par autophagie dans lysosomes (on parle de mitophagie)

- durée de vie estimée à 10 jours (hépatocyte)

Division d'une mitochondrie



E4. Conclusions mitochondrie

- organite à génome propre (mais insuffisant)
- manifestant une certaine autonomie
- mais parfaitement intégré dans physiologie cellulaire
- ► évolution d'une endosymbiose ancestrale